

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Porcentaje de metástasis cervicales ocultas en el
Carcinoma Escamoso de Maxilar Superior

Tesis doctoral presentada por Carlos de la Fuente Vázquez

Para obtener el título de doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona

Dirigida y tutorizada por: Dra Coro Bescós Atín

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

AGRADECIMIENTOS

A mi Familia, a Ana, a Cesar y a Mercedes.

A Celia.

A mi madrina Elsa y mi padrino Amancio.

A la Dra.Coro Bescòs y el Dr.Jorge Pamias, mis maestros en Cirugía.

A la Dra.Marga Alberola mi co-Directora de Tesis.

A David y Nil mis eternos compañeros de quirófano.

Al Colegio Jesuitas de A Coruña y Compañía de María de A Coruña, a la Universidad CEU San Pablo de Madrid, a la Academia Mir Asturias, a la Universidad Autónoma de Barcelona y el Hospital Vall Hebrón por haber sido los conductores en mi desarrollo como médico y cirujano.

ABREVIATURAS

“AJCC”: “American Joint Committee of Cancer”

“ASHNS”: “American Society of Head and Neck Surgery”

“AO-HNS”: “Association of Otolaryngology and Head and Neck Surgery”

DOI”: “Depth Of Invasion” (*Profundidad de Invasión*)

"ECM": Músculo Esternocleidomastoideo

"ENE": Invasión Extracapsular (“+” positiva o “-“ negativa)

"IC": Intervalo de confianza

“NCCN”: “National Comprehensive Cancer Center”

“PET-TC”: Tomografía por emisión de positrones

"QT": Quimioterapia

“RMN”: Resonancia Magnética Nuclear

"RT": Radioterapia

TC”: Tomografía computarizada

"VEB”: Virus Epstein Barr

VPH”: Virus del Papiloma Humano

“VSOH”: Vaciamiento SupraOmoHioideo”

“VYI”: Vena yugular interna

“W-POI”: “Worst Pattern Of Invasion” (*Peor Patrón de Invasión*)

ÍNDICE

RESUMEN	14
RESUMEN	15
SUMMARY	17
1. INTRODUCCIÓN.....	20
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE LA CAVIDAD ORAL.....	21
1.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE LA CAVIDAD ORAL.....	24
1.3. LOCALIZACIÓN	28
1.4. TNM DE CAVIDAD ORAL Y LABIO MUCOSO.....	32
1.5. TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL CARCINOMA ESCAMOSO DE CAVIDAD ORAL.....	39
1.6. OTROS FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER ORAL.....	42
1.7. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE CAVIDAD ORAL.....	47
1.8. ANATOMÍA Y DRENAJE LINFÁTICO DEL MAXILAR SUPERIOR.....	53
1.9. TIPOS DE RESECCIÓN: MAXILECTOMÍA (CLASIFICACIÓN DE BROWN)	59
1.10. TIPOS DE MANEJO CERVICAL EN EL CARCINOMA ESCAMOSO DE MAXILAR SUPERIOR: VACIAMIENTO CERVICAL ELECTIVO (SOH), TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA, VACIAMIENTO RADICAL EN CUELLOS POSITIVOS O RECIDIVAS.	61
1.10.1 ¿EN QUÉ CONSISTE EL VACIAMIENTO SUPRAOMOHIOIDEO?	61
1.10.2 ¿CUÁL ES LA EVIDENCIA EN CUANTO A LA NECESIDAD DE REALIZAR UN VACIAMIENTO SUPRAOMOHIOIDEO EN CARCINOMA ESCAMOSO DE MAXILAR SUPERIOR DE CAVIDAD ORAL?....	62
1.10.3 ¿CUÁNDO SE REALIZA UN VACIAMIENTO CERVICAL RADICAL?.....	63
1.10.4 ¿EN QUÉ CONSISTE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA EN CABEZA Y CUELLO?	65
1.10.5 ¿CUÁL ES EL ROL DEL GANGLIO CENTINELA EN LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO?	65
1.11. SITUACIÓN ACTUAL EN EL MANEJO DEL CUELLO EN EL CARCINOMA ESCAMOSO DE MAXILAR SUPERIOR CON CUELLOS CNO.....	67
2. JUSTIFICACIÓN.....	71
3. HIPÓTESIS.....	75
3.1. HIPÓTESIS	76
3.2. HIPÓTESIS NULA	76
4. OBJETIVOS	78

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	79
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	79
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	81
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	82
5.2. SELECCIÓN DE PACIENTES	82
5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	83
5.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	83
5.3. VARIABLES	84
5.3.1. VARIABLES PRINCIPALES.....	84
5.3.2. VARIABLES ACCESORIAS:	86
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	87
6. RESULTADOS	89
6.1. DATOS DEMOGRÁFICOS.....	90
6.2. DATOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA DE ESTUDIO	93
6.3. DATOS DESCRIPTIVOS COMPLEMENTARIOS.....	98
6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	101
6.5. CONCLUSIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO	106
7. DISCUSIÓN	109
7.1. SITUACIÓN ACTUAL Y ESTUDIO RETROSPECTIVO.....	110
7.2. RESUMEN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE LA LITERATURA	113
7.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE AMBOS ESTUDIOS	124
7.4 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	129
8. CONCLUSIONES.....	130
9. LÍNEAS DE FUTURO	133
10. BIBLIOGRAFÍA.....	136
11. ANEXOS	151
13.1. INFORME DEL DICTAMEN FAVORABLE DEL CEIC DEL VALL D´HEBRÓN.....	153
13.2. ARTÍCULO PUBLICADO: OCCULT METASTASES OF ORAL MAXILLARY SQUAMOUS CELL CARCINOMA: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. HEAD AND NECK JOURNAL. DOI: 10.1002/HED.27276	157

RESUMEN

RESUMEN

Introducción: Tan sólo el 5% de los carcinomas escamosos de cavidad oral se presentan en el maxilar superior. Uno de los principales factores pronósticos positivos de este tipo de cáncer es la ausencia de metástasis ganglionares cervicales. Durante mucho tiempo se ha creído que los carcinomas escamosos de maxilar (paladar duro y el alveolo maxilar) presentaban un bajo riesgo metastásico ganglionar, por lo que la actitud de manejo cervical (vaciamiento cervical o ganglio centinela) en cuellos cN0 (RMN sin evidencia de ganglios patológicos) se reservaba a casos avanzados a nivel local (T3 y T4).

Las guías clínicas más recientes recomiendan el manejo cervical (ganglio centinela o vaciamiento cervical) en casos con cuellos clínicamente negativos incluso desde etapas iniciales, aunque existe controversia en el manejo del cuello en pacientes con carcinoma escamoso de maxilar. Por otro lado, está demostrado que el manejo cervical en carcinoma escamoso de cavidad oral es la mejor opción terapéutica si el riesgo de metástasis ocultas es superior al 20% (en cN0).

Hipótesis: Demostrar que el porcentaje de metástasis cervicales ocultas en carcinoma escamoso de maxilar (cN0) es superior al 20%, por lo que el manejo cervical sería la opción más recomendable incluso desde estadios iniciales.

Objetivos: Determinar el porcentaje de metástasis cervicales en tumores maxilares (cN0) y agruparlos de acuerdo con la T de la clasificación TNM y la localización, de forma que se pueda demostrar la hipótesis planteada (>20% de metástasis ocultas) y evaluar el factor de riesgo localización del tumor.

Métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo monocéntrico que incluye los resultados de los carcinomas escamosos de maxilar tratados mediante cirugía primaria con resección y vaciamiento cervical en los últimos 10 años. Se analizarán estadísticamente los datos de metástasis cervical, estadio TNM y localización del tumor. No se realizará ninguna manipulación ni revisión de

muestra biológicas; se trata de un estudio en base a resultados de los informes de anatomía patológica de los últimos 10 años.

Relevancia: El estudio monocéntrico analizará el comportamiento de las metástasis cervicales en pacientes con carcinoma escamoso de maxilar, y servirá como base para una sugerencia del manejo cervical en tal patología. Se utilizará también como base para estudios prospectivos que usen técnicas como el ganglio centinela para la detección de metástasis ocultas.

SUMMARY

Introduction: Only 5% of squamous carcinomas of the oral cavity are found in the upper jaw. One of the main positive prognostic factors for this type of cancer is the absence of cervical ganglionic metastases. It has long been believed that squamous carcinomas of the maxilla (hard palate and maxillary alveolus) had a low risk of lymph node metastasis, and for this reason cervical management (cervical emptying or sentinel node) in cN0 necks (NMR without evidence of pathological nodes) was reserved for locally advanced cases (T3 and T4).

The most recent clinical guidelines recommend cervical management (sentinel node or cervical emptying) in cases with clinically negative necks even from early stages, although there is controversy in the management of the neck in patients with maxillary squamous carcinoma.

Besides, cervical management in squamous carcinoma of the oral cavity has been shown to be the best therapeutic option if the risk of hidden metastases is greater than 20% (in cN0).

Hypothesis: Demonstrate that the percentage of hidden cervical metastases in squamous maxillary carcinoma (cN0) is greater than 20%, so that cervical management would be the most recommended option even from the earlier stages.

Objectives: Establish the percentage of cervical metastases in maxillary tumors (cN0) and group them according to the T of the TNM classification, tumor grade and location, so that the hypothesis can be demonstrated (> 20% of hidden metastases), and evaluate the risk factors related to tumor location.

Methods: This retrospective monocentric study will include the results of squamous maxillary carcinomas that have been treated with primary surgery with resection and cervical dissection in the last 10 years. Data from cervical metastasis, TNM status, and tumor location will be statistically analyzed. No

manipulation or review of biological samples will be performed, as the study is based on the results of pathological anatomy reports of the last 10 years.

Relevance: This monocentric study will analyze the behavior of cervical metastases in patients with maxillary squamous carcinoma and will serve as a basis for a suggestion of cervical management in such a pathology. It will also serve as a basis for prospective studies that use techniques such as the sentinel node biopsy to detect occult metastases.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología del carcinoma escamoso de la cavidad oral.

El cáncer de cabeza y cuello incluye tumores malignos de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. Globalmente, presenta una incidencia anual de más de medio millón de casos (706.000) y 358.000 fallecimientos.(1)

A nivel mundial, se calcula que el porcentaje de tumores malignos de cabeza y cuello ha representado aproximadamente un 5,3% de todos los cánceres en los últimos 30 años. No obstante, es cierto que la incidencia de los cánceres de laringe y nasofaríngeos está disminuyendo, mientras que ha aumentado la de otros tipos de cáncer de cabeza y cuello, como el de faringe y los cánceres de labio y de cavidad oral. El tabaco fumado o mascado y el alcohol siguen siendo los principales factores de riesgo del cáncer de cabeza y cuello. El porcentaje de cánceres atribuibles al Virus del Papiloma Humano (VPH) en cánceres de cabeza y cuello varía en gran medida en función de territorios y áreas geográficas, y según la prevalencia del consumo de tabaco. Habitualmente, existe una mayor tasa de tumores atribuibles al VPH en los países desarrollados.(2)

Un gran porcentaje de los cánceres de cabeza y cuello positivos para el VPH surgen en la región anatómica de la orofaringe y son más comunes en pacientes jóvenes y en pacientes sin hábito tabáquico y en ausencia de otros antecedentes. (3)

El carcinoma escamoso de orofaringe relacionado con el VPH tiene un mejor pronóstico que los tumores no relacionados con el VPH. (4)

La tasa de supervivencia global a los cinco años de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello es aproximadamente del 40-50%. Se calcula que solo un tercio de los pacientes se diagnostican con enfermedad en estadios iniciales (T1-2, N0). Normalmente, el tratamiento de primera línea consiste en una terapia única, que puede ser cirugía o radioterapia. Hasta dos tercios de los casos se detectan en estadios ya avanzados debido a que los síntomas prematuros suelen pasar desapercibidos. (5,6) En referencia a los carcinomas

escamosos de maxilar superior, la tasa de metástasis cervicales totales informada es del 30-45%, y la tasa de metástasis ocultas del 10-30%.(7) Tan sólo el 5% de los carcinomas escamosos de cavidad oral se presentan en el maxilar superior.(8)

Factores de riesgo de los cánceres de cabeza y cuello

Un factor de riesgo se define como cualquier agente, condición, parámetro o actividad que podría aumentar las posibilidades de un individuo de desarrollar una enfermedad en concreto. Sin embargo, el hecho de que puedan aumentar el riesgo no implica que sean causantes de la patología.

Los principales factores de riesgo del cáncer de cabeza y cuello son:

- Consumo de tabaco y alcohol.
- Lesiones en la mucosa oral provocadas por rozaduras crónicas por causas dentales o protésicas.
- VPH y virus Epstein-Barr (VEB): se estima que el VPH está presente en la cavidad oral en un 60% de personas asintomáticas, y hasta en un 36% de lesiones benignas y precancerosas (9). Es posible detectar VPH en tumores de cavidad oral, orofaringe y laringe. Se ha demostrado que el VPH está asociado con aproximadamente una cuarta parte de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, especialmente a nivel de amígdalas palatinas y base de lengua, donde la asociación llega a un 60% y se aumenta en 63 veces la probabilidad de presentar carcinoma escamoso de cabeza y cuello (10). Actualmente, la literatura define la infección por VPH, especialmente el subtipo 16, como factor causante de carcinomas escamosos de cabeza y cuello (11). El VEB se relaciona con el carcinoma nasofaríngeo, específicamente con el tipo II (no queratinizante) y con el tipo III (indiferenciado), los cuales tienen una distribución de carácter endémico, especialmente en zonas del norte de África y Asia (12).

- La exposición solar: factor de riesgo para queratitis actínica como lesión precancerosa y asociada al cáncer de labio (bermellón).
- Edad avanzada.
- Problemas de nutrición y bajo peso.
- Malas costumbre higiénico-dietéticas a nivel oral.
- Factores dietéticos: algunas carencias nutricionales, como por ejemplo de las vitaminas A y C, podrían tener relación con la aparición de cánceres de cabeza y cuello. El consumo de nuez de betel, un hábito relativamente frecuente en algunas regiones de Asia, se ha relacionado con la leucoplasia oral, la fibrosis submucosa oral y el cáncer de cavidad oral (13).
- Inhalación de productos químicos y otros compuestos: Los trabajadores del níquel, la madera, el petróleo o las pieles padecen de un riesgo aumentado de sufrir cáncer de cabeza y cuello localizado en los senos paranasales y la nasofaringe. Por otro lado, los hidrocarburos inhalados en áreas urbanas podrían asociarse con mayor riesgo de cáncer de laringe. La exposición a plomo y asbesto aumenta el riesgo de carcinoma de glándulas salivares.
- Factores genéticos y herencia: Diferentes revisiones poblacionales han demostrado que las personas con antecedentes de esta patología en familiares de primer grado presentaban cerca del doble de riesgo de sufrir un cáncer de cabeza y cuello, lo que justifica una susceptibilidad genética en su aparición. Además, existen estudios que prueban que un polimorfismo del gen GSTM1, que codifica la glutatión S transferasa, se asocia con un aumento del riesgo de 1,23 veces de padecer estos tumores (14)

1.2. Presentación clínica del carcinoma escamoso de la cavidad oral.

El carcinoma escamoso de la cavidad oral se desarrolla a lo largo de varios años, y su proceso implica la conversión en mucosa displásicas de diferentes zonas de la cavidad oral.

La carcinogénesis oral es un proceso multifactorial altamente complejo. Existen diferentes alteraciones genéticas (TP53, NOTCH, EGFR, CDKN2A, STAT3, Ciclina D1, Rb) que facilitan esta evolución (103). Inicialmente, la transformación empieza en pocos queratinocitos que se ven afectados por una mutación aleatoria, por la exposición a una variedad de factores biológicos, por carcinógenos o por errores en el proceso de reparación del ADN. Esto supone un queratinocito inestable en un campo de precancerización, que da lugar a cambios neoplásicos malignos. Posteriormente, el microambiente de la cavidad oral contribuye a que se perpetúen y desarrollen estos cambios. (104) Se muestra la carcinogénesis en la Figura 1.

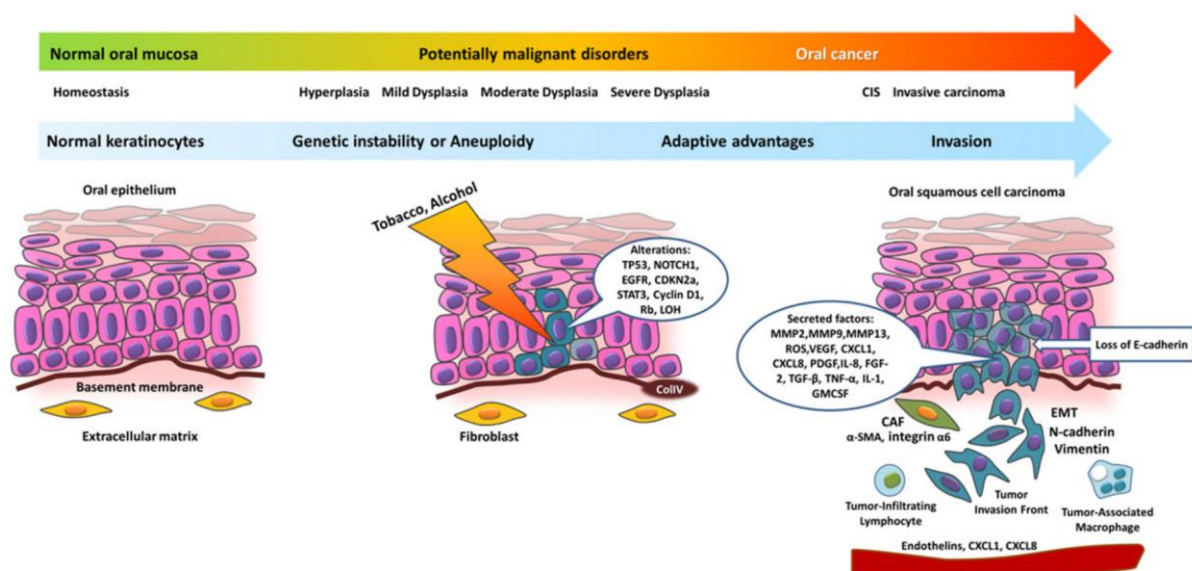


Figura 1 que muestra el proceso de malignización en la cavidad oral. (105)

El carcinoma escamoso de cavidad oral se puede desarrollar de forma primaria, o derivar de alguna lesión premaligna que mostrara cambios clínicos de premalignización previa, como la leucoplasia y la eritroplasia. (106)

La leucoplasia es una placa blanquecina diagnosticada tras haber descartado otras enfermedades que causan este tipo de lesión blanca y no son precancerosas.(Figura 2) Aumenta el riesgo de cáncer de la cavidad oral, y es importante distinguir entre aquellas que presentan displasia y aquellas que no la presentan. Se considera displasia leve cuando existe atipia[RP1] , aumento de mitosis, etc. en la membrana basal; se considera displasia moderada cuando la zona intermedia también resulta afectada, y se considera displasia grave cuando se afecta también la capa superficial. La displasia grave equivale a un carcinoma “in situ” (atipia que se extiende desde la superficie hasta la basal). (107) La leucoplasia presenta una transformación maligna en un 1% de los casos aproximadamente. (106)

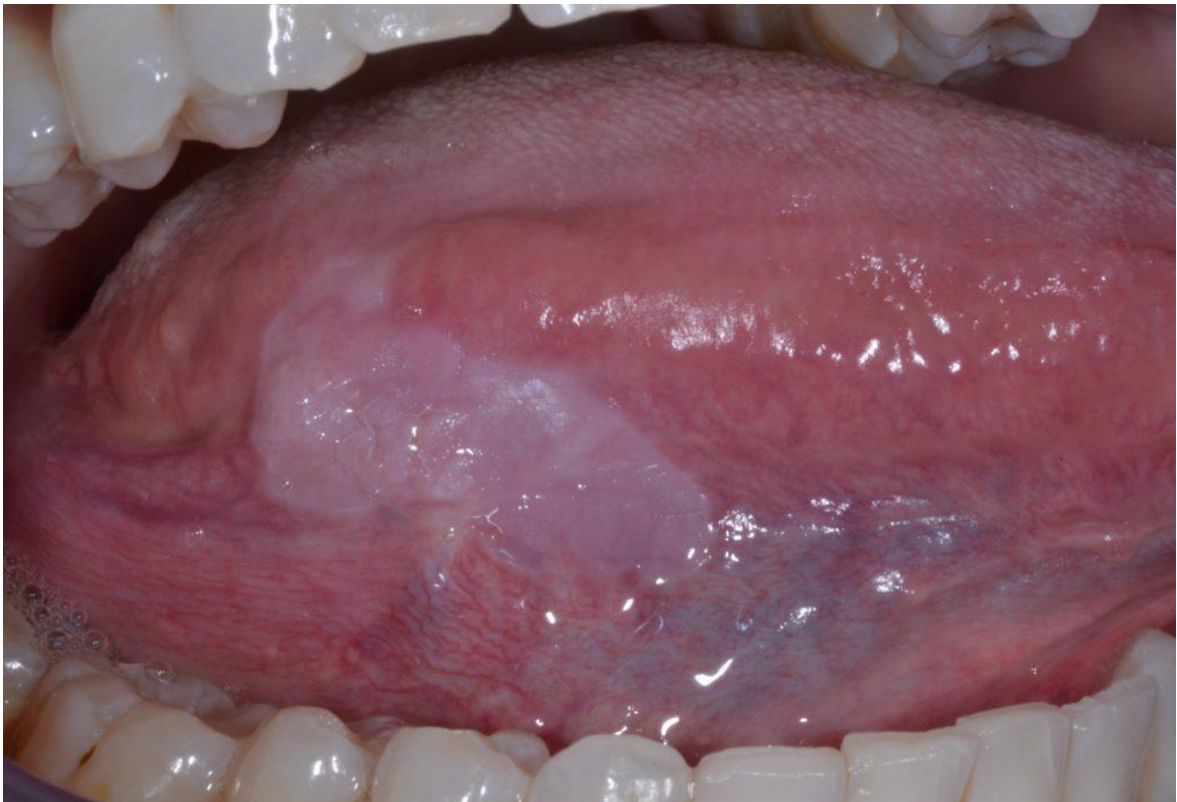


Figura 2 que muestra una leucoplasia

La eritroplasia (Figura 3) es una placa roja en la cavidad oral, diagnosticada tras haber descartado otras enfermedades que causan este tipo de lesión roja y no

son precancerosas. Presenta un elevado potencial de malignización, y por lo general deben ser tratadas. (106)



Figura 3 de una eritroplasia

Las eritroleucoplasias son lesiones que presentan características tanto de eritroplasia como de leucoplasia.

Es importante saber que cualquier lesión de cavidad oral que no se cure en 3 semanas debe someterse a biopsia, y debe realizarse un estudio histológico para descartar un carcinoma escamoso (Figura 4). (108)

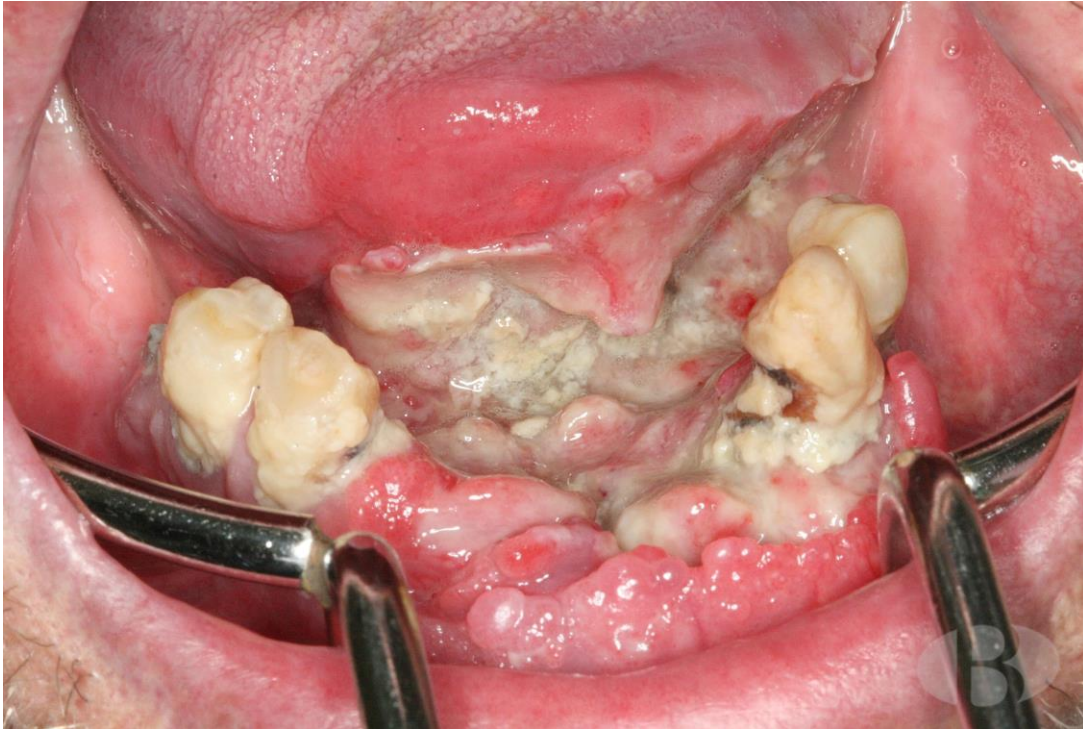


Figura 4 de un carcinoma escamoso de cavidad oral; en concreto, de cresta mandibular anterior y suelo de boca.

La actitud inicial en el momento del diagnóstico de este tipo de tumoraciones consiste en la realización de una cuidadosa historia clínica que tenga en consideración los antecedentes del paciente, incluyendo un registro de la presencia de hábitos como el tabáquico y el alcohol.

Se debe realizar una inspección clínica de la cavidad oral para poder obtener información de las características y extensión del tumor, y también descartar la presencia de un segundo tumor primario en el tracto aerodigestivo superior, idealmente con una fibroscopia.

Además, se debe realizar una exploración cervical detallada para valorar la presencia de metástasis ganglionar en los diferentes niveles cervicales. Es imprescindible la toma de biopsia para diagnosticar la tumoración. También se solicitarán pruebas de imagen como la tomografía computerizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN), según disponibilidad en el centro.

1.3. Localización

En el ámbito del cáncer de cabeza y cuello, nos centramos en el de cavidad oral y labio (mucoso), que se presenta como subgrupo en todas las guías y protocolos.

La cavidad bucal se extiende desde la unión piel-bermellón de los labios hasta la unión del paladar duro y blando arriba, hasta la línea de papilas circunvaladas debajo, y hacia los pilares amigdalinos anteriores lateralmente.

Siguiendo la más reciente actualización de las guías de la 8ª edición de la AJCC (15), el cáncer de labio y de la cavidad oral se describe según las siguientes localizaciones del tumor primario:

Labio mucoso

El labio comienza en la unión del borde bermellón con la piel, e incluye solo la superficie bermellón o la porción del labio que entra en contacto con el labio opuesto. El resto del bermellón se clasifica como cáncer de piel y se subdivide en un labio superior e inferior, unidos en las comisuras de la boca.

Mucosa bucal

La mucosa bucal incluye todo el revestimiento de la membrana mucosa de la superficie interna de las mejillas y los labios, desde la línea de contacto de los labios opuestos hasta la línea de unión de la mucosa de la cresta alveolar (superior e inferior) y el rafe pterigomandibular.

Cresta alveolar inferior

La cresta alveolar inferior se refiere a la mucosa que recubre el proceso alveolar de la mandíbula, que se extiende desde la línea de unión de la mucosa en el surco gingivobucal inferior hasta la línea de unión de la mucosa libre del piso[RP2] de la boca. Posteriormente, se extiende hasta la rama ascendente de la mandíbula.

Cresta alveolar superior

La cresta alveolar superior se refiere a la mucosa que recubre el proceso alveolar del maxilar, que se extiende desde la línea de unión de la mucosa en el surco gingivobucal superior hasta la unión del paladar duro. Su margen posterior es el extremo superior del arco pterigopalatino.

Encía retromolar (trígono retromolar)

La encía retromolar, o trígono retromolar, es la mucosa adherida que recubre la rama ascendente de la mandíbula, desde el nivel de la superficie posterior del último diente molar inferior hasta el ápice superior, adyacente a la tuberosidad del maxilar.

Suelo de la boca

El suelo de la boca es una superficie creciente que cubre los músculos milohioideo e hiogloso, y se extiende desde la superficie interna de la cresta alveolar inferior hasta la superficie inferior de la lengua. Su límite posterior es la base del pilar anterior de la amígdala. Está dividido en dos lados por el frenillo de la lengua, y alberga la ostia de las glándulas salivales submandibulares y sublinguales.

Paladar duro

El paladar duro es el área semilunar entre la cresta alveolar superior y la membrana mucosa, que cubre el proceso palatino de los huesos palatinos maxilares. Se extiende desde la superficie interna de la cresta alveolar superior hasta el borde posterior del hueso palatino.

Dos tercios anteriores de la lengua

Los dos tercios anteriores de la lengua son la porción de la lengua que se mueve libremente y que se extiende anteriormente desde la línea de papilas circunvaladas hasta la superficie inferior de la lengua en la unión con el suelo de la boca. Se compone de cuatro áreas: la punta, los bordes laterales, el dorso y la superficie inferior (superficie ventral de la lengua). La Organización Mundial

de la Salud (OMS) considera la superficie inferior de la lengua como una categoría separada.(16)

Como podemos ver en la clasificación, no existe un subgrupo exacto que se refiera a los tumores de maxilar. Sin embargo, sí se trata de una localización a la que se ha hecho referencia en numerosas publicaciones, e incluye la localización “paladar duro” y la “cresta alveolar superior” definidas previamente.

Además de la localización, es importante conocer el mecanismo de metástasis locorregional (linfáticas) y también de metástasis a distancia:

DRENAJE LINFÁTICO REGIONAL

El riesgo de metástasis regional suele estar relacionado con la categoría T. En general, la afectación de los ganglios linfáticos cervicales desde la localización primaria del tumor de cavidad oral es predecible y ordenada, y se extiende desde los ganglios cervicales primarios a los superiores, luego a los medios y posteriormente a los inferiores. Cualquier tratamiento previo del cuello, mediante cirugía o radiación, puede alterar los patrones normales de drenaje linfático y provocar una diseminación inusual de la enfermedad a los ganglios linfáticos cervicales. El cáncer de labio, con bajo riesgo metastásico, inicialmente involucra ganglios submentales y submandibulares adyacentes, y posteriormente ganglios yugulares. Los cánceres del paladar duro también presentan un bajo potencial metastásico e involucran buccinador, prevascular facial y submandibular, yugular[RP3] ; y, ocasionalmente, ganglios retrofaríngeos. Otros cánceres orales se extienden principalmente a los ganglios submandibulares y yugulares y, con poca frecuencia, a los triángulos posteriores y ganglios supraclaviculares. En ocasiones, el cáncer de la lengua oral anterior en ocasiones puede extenderse directamente a los ganglios yugulares inferiores. Cuanto más cerca se encuentre el tumor primario de la línea media, mayor será la propensión a la diseminación ganglionar cervical bilateral. Aunque los patrones de metástasis en los ganglios linfáticos regionales son generalmente predecibles y secuenciales, la enfermedad en la cavidad oral anterior también puede extenderse directamente a los ganglios linfáticos bilateralmente. (17)

Existe la posibilidad de que las metástasis ganglionares “salten” un nivel (nivel IV sin afectación de nivel III); sin embargo, aunque está descrito en tumores laterales de la lengua, resulta muy infrecuente. (27, 28)

METASTÁSIS A DISTANCIA

Los pulmones son la localización más común de metástasis a distancia, mientras que las metástasis esqueléticas y hepáticas ocurren con menos frecuencia. Las metástasis de los ganglios linfáticos mediastínicos se consideran metástasis a distancia, excepto las de los ganglios linfáticos de nivel VII (ganglios linfáticos mediastínicos superiores anteriores cefálicos a la arteria innominada[RP4]).

1.4. TNM de cavidad oral y labio mucoso.

Recientemente, se han producido cambios en la clasificación del TNM de cavidad oral y labio mucoso. Estos cambios, introducidos en la 8ª edición del TNM de cabeza y cuello propuesto en la 8ª Edición de la AJCC, reflejan mejor la biología del tumor y comportamiento clínico.

Se incluyen cambios en la estratificación en los cánceres de orofaringe teniendo en cuenta si son mediados por el VPH o no lo son; además, se incluye la variable DOI (profundidad de invasión) para aquellos tumores de cabeza y cuello situados en la cavidad oral. También se incluye la variable ENE (extensión extracapsular) para aquellos cánceres de cabeza y cuello no mediados por el VPH.

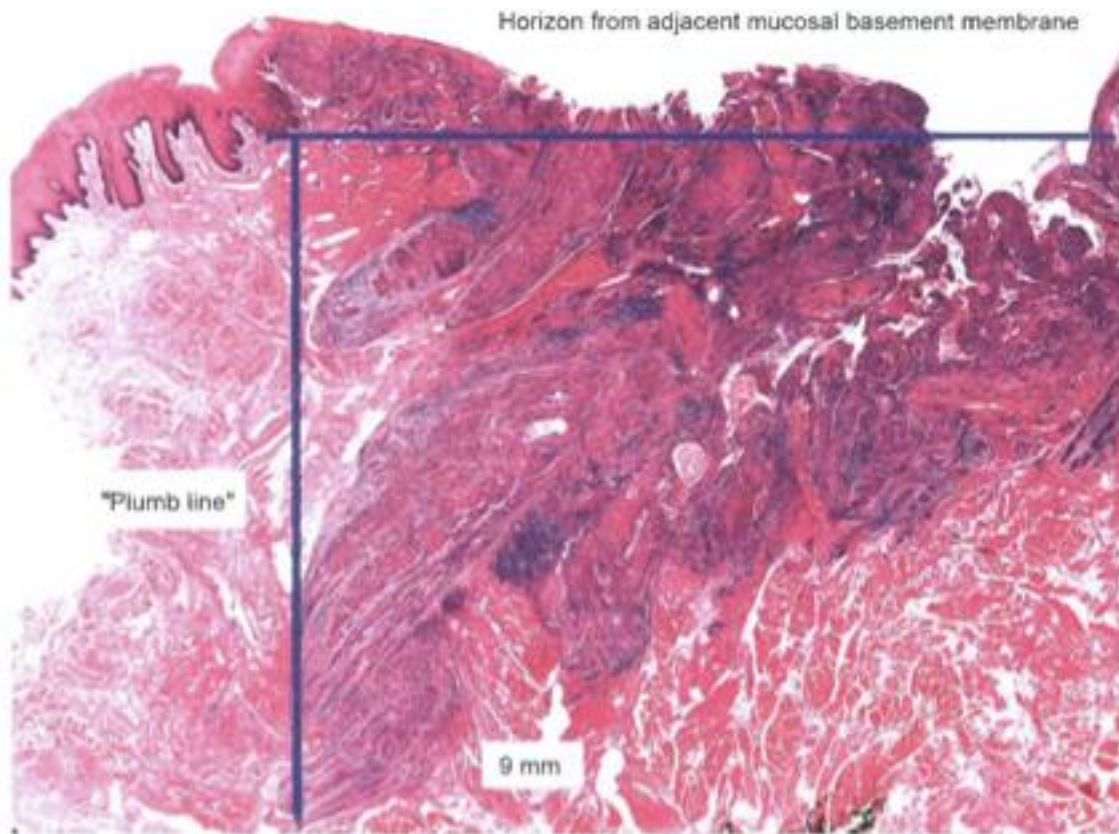
Estos cambios introducidos supondrán a su vez cambios en el manejo clínico de estos tumores, y las nuevas variables a tener en cuenta serán cruciales en el diagnóstico y estadificación, y además presentarán gran interés científico de cara a futuras investigaciones. (32)

Para facilitar la comprensión del TNM actualizado es aconsejable definir los conceptos de DOI y de ENE.

DOI

El DOI evalúa la invasividad de un carcinoma, independientemente de cualquier componente exofítico. No debe confundirse con el grosor tumoral. (34). Para medirlo, primero debe localizarse el "horizonte" de la membrana basal de la mucosa escamosa adyacente, y posteriormente establecer una "línea vertical" perpendicular desde este horizonte hasta el punto más profundo de la invasión tumoral. El valor obtenido, en milímetros, representa el DOI (Figura 5). Las mediciones en milímetros se pueden realizar fácilmente mediante la impresión de reglas en láminas de acetato, que posteriormente se superponen en portaobjetos de vidrio. (35)

Aunque el DOI es un concepto anatomopatológico, en caso de ser distinguible clínicamente (por grandes diferencias clínicas como afectación de pares craneales, etc.) puede conllevar un cambio en la estratificación del TNM. (15)



La figura 5 muestra el DOI de un carcinoma escamoso ulcerado.

En la modificación de la 8ª edición del Manual de Estadificación del Cáncer (AJCC) se incorporó la profundidad de invasión (DOI) en la categorización de la T del cáncer de la cavidad oral. Esto se debe a que el DOI está fuertemente asociado con la metástasis en los ganglios linfáticos cervicales, que es el factor pronóstico negativo más importante del cáncer de la cavidad bucal.

Aunque el DOI determinado mediante RMN y TC se correlaciona fuertemente con el DOI patológico, es frecuente que mida 2-3 mm más que el DOI patológico. Debido a esta variación, la estimación del DOI patológico basada en el DOI radiológico puede no ser precisa. Sin embargo, cuando una lesión es indetectable en la resonancia magnética, el DOI patológico suele ser menor de 4 mm. Por otro lado, cuando la resonancia magnética muestra lesiones con invasión de los músculos estilogloso e hiogloso, el DOI patológico siempre resulta mayor de 4 mm. Estas correlaciones entre los hallazgos de la resonancia magnética y el DOI patológico son importantes al evaluar la necesidad de una disección electiva del cuello, ya que el National Comprehensive Cancer Center

(NCCN) recomienda la disección electiva del cuello en casos con un DOI superior a 4 mm. (36)

ENE

La ENE es otra de las variables que desempeña un importante papel en el TNM actual. Para poder diagnosticarla, se distingue la ENE clínica y/o radiológica de la patológica, que se obtiene tras el estudio histológico de la pieza tumoral.

Invasión extracapsular de un ganglio, clínica y radiológica

La invasión extracapsular empeora el pronóstico asociado con metástasis ganglionar. La presencia de invasión extracapsular puede diagnosticarse clínicamente por la presencia de una masa de ganglios "enmarañados", por la afectación de la piel suprayacente, del tejido blando adyacente o por los signos clínicos de par craneal o plexo braquial, cadena simpática o invasión del nervio frénico. (20)

Las técnicas de imagen (TC o RMN) suelen tener una baja sensibilidad (65-80%) pero una elevada especificidad (86-93%) para la detección de invasión extracapsular. Los signos de imagen más certeros son un margen nodal no definido, el realce pericapsular ganglionar irregular o la infiltración en la grasa o el músculo adyacente. Este último hallazgo en la TC y la RMN es el signo más específico de invasión extracapsular. La ecografía parece ser menos precisa que las imágenes de TC y RMN, pero la invasión extracapsular se sugiere por contornos nodales interrumpidos o indefinidos con imágenes de ultrasonido de alta resolución. La ausencia o presencia de invasión extracapsular clínica/radiológica se denomina ENE (-) o ENE (+), respectivamente. (21)

Evaluación patológica de ENE

Los ganglios linfáticos positivos resecados requieren un examen de la presencia de invasión extracapsular. La ENE microscópica se define como menor de 2 mm, mientras que la macroscópica se define como una extensión extranodal aparente a simple vista en el momento de la disección, o bien como una extensión mayor de 2 mm más allá de la cápsula del nódulo linfático, microscópicamente. (32)

Para la evaluación de pN, una disección selectiva del cuello normalmente incluirá 10 o más ganglios linfáticos, y en caso de vaciamiento radical o radical modificado incluirá habitualmente 15 o más ganglios linfáticos. El examen de menos ganglios libres de tumor sigue exigiendo una designación de pNX. (15)

Habiendo establecido estos dos conceptos cruciales en el nuevo TNM, pasaremos a hablar de las normas de clasificación.

Clasificación clínica (Figuras 6 y 7)

Para la estadificación clínica de los cánceres de labio y de cavidad oral, la historia clínica y el examen físico son fundamentales. Es necesario confirmar el diagnóstico mediante una biopsia, que generalmente se realiza en el momento del diagnóstico inicial. En los casos en que se sospecha presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, la biopsia ganglionar se realiza mediante aspiración con aguja fina. Los resultados de la biopsia diagnóstica del tumor primario, los ganglios regionales y las metástasis a distancia se incluyen en la clasificación clínica cTNM.

Los factores a tener en cuenta en el diagnóstico de la “T” son el tamaño tumoral medido en centímetros y el DOI en milímetros. La infiltración de estructuras (huesos, vasos, espacios faciales...) es otra de las variables que permiten el estadiaje; para estas últimas, las pruebas de imagen juegan un papel fundamental.

Por lo general, mediante la inspección del labio y la cavidad oral se consigue definir el mayor diámetro de un cáncer. Sin embargo, para evaluar el DOI y la extensión submucosa, la palpación es fundamental. La extensión submucosa del cáncer suele reflejar su verdadera dimensión lineal, mientras que la induración que rodea un cáncer generalmente se debe a una inflamación peritumoral y no necesariamente a infiltración. El DOI debe distinguirse del grosor del tumor, y su determinación se basa en la invasión debajo del plano definido por la mucosa normal circundante. Es importante describir el carácter exofítico de un tumor, pero su estadificación vendrá determinada por la infiltración debajo de la superficie (definida por la mucosa normal adyacente).

La presencia de disfagia sugiere que un tumor ha infiltrado las estructuras orofaciales en suficiente medida para causar esta disfunción, lo que implicaría un DOI elevado de diagnóstico clínico. Del mismo modo, el babeo o la incapacidad para tragar líquidos sugieren un tumor con DOI importante. Se trata de dos datos clínicos que permiten aproximar indirectamente un DOI clínico, y cambiar el estadiaje de la T solo con la inspección. Aun así, es posible que no sea fácil distinguir clínicamente entre un DOI de 4 mm y un DOI de 6 mm. El estadiaje sólo debe escalarse en base al DOI de forma clínica si las diferencias son claras. (18)

La categorización de invasión extracapsular debe basarse casi por completo en el examen físico, más que en estudios de imágenes. Se requiere invasión extracapsular claramente en la exploración física para elevar el estadiaje más allá de la asignación en función del tamaño y del número de ganglios, y esto puede sobreestimarse con las modalidades de imagen actuales. (19)

Para caracterizar clínicamente la ENE, se debe buscar evidencia de afectación de los pares craneales, y se debe examinar la piel en busca de evidencia de invasión por nódulos profundos. Las adenopatías palpables del cuello deben describirse según ubicación (nivel en el cuello), tamaño, número, carácter (liso o irregular), conglomerado y unión a otros ganglios y movilidad. Los ganglios que no son móviles podrían estar invadiendo estructuras cercanas. La invasión del músculo esternocleidomastoideo y/o los pares craneales se asocia con la ausencia de movilidad lateral y con la capacidad restringida de mover el ganglio a lo largo del eje cráneo-caudal. La incapacidad total para mover el ganglio es preocupante y suele significar invasión extracapsular.

Es importante el estudio radiológico y clínico de la posible destrucción ósea, y también de la infiltración de regiones como el espacio masticador, las pterigoides, la carótida interna o la base de cráneo, que implicaría que el tumor fuese irresecable, y por lo tanto un estadio T4b. Para esto, habitualmente se realizan tomografía computerizada (TC) o imágenes de resonancia magnética (RMN).



Table 1

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM Staging Classification for the Oral Cavity (including mucosa of lip) (8th ed., 2017)

(Nonepithelial tumors such as those of lymphoid tissue, soft tissue, bone, and cartilage, mucosal melanoma, and cutaneous squamous cell carcinoma of the vermilion lip are not included)

Primary Tumor (T)		Regional Lymph Nodes (N)	
TX	Primary tumor cannot be assessed	Clinical N (cN)	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
T1	Tumor ≤2 cm with depth of invasion (DOI)* ≤5 mm	N0	No regional lymph node metastasis
T2	Tumor ≤2 cm, with DOI* >5 mm and ≤10 mm or tumor >2 cm and ≤4 cm, with DOI* ≤10 mm	N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension ENE(–)
T3	Tumor >2 cm and ≤4 cm, with DOI* >10 mm or tumor >4 cm, with DOI* ≤10 mm	N2	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); or in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(–)
T4	Moderately advanced or very advanced local disease	N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(–)
T4a	Moderately advanced local disease Tumor >4 cm, with DOI* >10 mm or tumor invades adjacent structures only (eg, through cortical bone of the mandible or maxilla, or involves the maxillary sinus or skin of the face) Note: Superficial erosion of bone/tooth socket (alone) by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4.	N2b	Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(–)
T4b	Very advanced local disease Tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases the internal carotid artery	N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(–)
		N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); or metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)
		N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–)
		N3b	Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)

*DOI is depth of invasion and *not* tumor thickness.

Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(–) or ENE(+).



Table 1 — Continued

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM Staging Classification for the Oral Cavity (including mucosa of lip) (8th ed., 2017)

(Nonepithelial tumors such as those of lymphoid tissue, soft tissue, bone, and cartilage, mucosal melanoma, and cutaneous squamous cell carcinoma of the vermilion lip are not included)

Regional Lymph Nodes (N)		Distant Metastasis (M)	
Pathological N (pN)		M0	No distant metastasis
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	M1	Distant metastasis
N0	No regional lymph node metastasis	Histologic Grade (G)	
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(–)	GX	Cannot be assessed
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); or in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension, ENE(–)	G1	Well differentiated
N2a	Metastasis in single ipsilateral node 3 cm or smaller in greatest dimension, and ENE(+); or a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–)	G2	Moderately differentiated
N2b	Metastases in multiple ipsilateral node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–)	G3	Poorly differentiated
N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(–)	Prognostic Stage Groups	
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–); or metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral or bilateral nodes any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE (+)	Stage 0	Tis N0 M0
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(–)	Stage I	T1 N0 M0
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral or bilateral nodes any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE (+)	Stage II	T2 N0 M0
		Stage III	T1,T2 N1 M0
			T3 N0,N1 M0
		Stage IVA	T1 N2 M0
			T2 N2 M0
			T3 N2 M0
			T4a N0,N1,N2 M0
		Stage IVB	Any T N3 M0
			T4b Any N M0
		Stage IVC	Any T Any N M1

Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(–) or ENE(+).

[Continued](#)

Las figuras 6 y 7 resumen los criterios de clasificación clínica y patológica del TNM de cavidad oral. (33)

En resumen, para la “T” hemos de tener en cuenta el tamaño del tumor en su diámetro mayor (menor de 2 cm, entre 2 y 4 cm y mayor de 4 cm) y también el DOI clínico (menos de 5 mm, entre 5 y 10 mm y mayor de 10 mm); la exploración es fundamental para estos aspectos. Para definir la invasión ósea convienen estudios de imagen; en caso de existir esta invasión, supondría un estadio T4. Para definir si se trata de un estadio T4b, la imagen también juega un papel fundamental para detectar la invasión de las estructuras cercanas ya definidas, lo que haría que el tumor fuera irresecable y T4b. La clasificación clínica y patológica de la “T” es la misma.

La resección completa del tumor primario y/o disecciones regionales de ganglios linfáticos, seguida de un examen de anatomía patológica de la pieza quirúrgica, permite el uso de la designación de pT y/o pN, respectivamente. La designación “pT” deriva de la medición exacta del tumor no fijado en la muestra quirúrgica. Cabe señalar que puede producirse hasta un 30% de contracción de los tejidos blandos en la muestra resecada después de la fijación de formalina. Las metástasis encontradas en las imágenes se consideran cM1. La metástasis comprobada por biopsia se considera pM1.(32)

Para la “cN”, la inspección clínica es importante a la hora de demostrar la ENE, pero también es importante la realización de pruebas de imagen para poder detectar adenopatías sospechosas no palpables. La presencia de ENE + clínicamente ya estadía el tumor como cN3. En caso de no ENE, es importante conocer la presencia de ganglios, si hay más de uno, el tamaño de los mismos y si aparecen de forma bilateral.

A nivel patológico, la “pN”, cambia respecto de la “cN”. Esto se debe a que un tumor con una metástasis ganglionar única ENE +, menor de 3 cm y demostrada en el estudio patológico del tumor, estadía como pN2 y no pN3.

1.5. Técnicas de imagen en el carcinoma escamoso de cavidad oral.

Las técnicas de imagen de la cavidad oral son el TC y la RMN; se usa una o la otra según la disponibilidad del centro hospitalario, la tolerancia a la prueba del paciente, las alergias al contraste y el coste. Con cualquiera de las dos modalidades, la visión en plano coronal, ya sea con imagen de RMN directa o de cortes obtenidos de TC de corte fino adquirido, permite una evaluación excelente del suelo de la boca. El TC ofrece alguna ventaja sobre la imagen de RMN en la evaluación de la erosión ósea cortical, aunque las imágenes de RMN parecen ser más sensibles pero menos específicas para la detección de la invasión de la medular ósea por el tumor. (22) (23)

Las imágenes de RMN ofrecen la ventaja adicional de evaluar la diseminación perineural del tumor, que para los tumores de la cavidad oral se localiza principalmente en el nervio alveolar inferior (V3) de la mandíbula y los nervios palatinos mayor y menor (V2) del maxilar. El contraste de gadolinio siempre se recomienda a menos que esté contraindicado por una reacción previa o una función renal muy alterada. La tomografía por emisión de positrones PET/TC se realiza principalmente para la estadificación ganglionar de la enfermedad o cuando se sospecha metástasis a distancia. La ecografía no permite una evaluación adecuada de la localización del tumor primario de la cavidad oral, pero puede ser complementario para la evaluación adenopática. (24)

Dado que los tumores de la mucosa pequeños (pero clínicamente evidentes) pueden ser difíciles de detectar en las imágenes, es importante revisar la prueba de imagen con conocimiento de la localización del tumor. Los tumores T1, T2 y T3 se distinguen solo por el tamaño y la profundidad de la invasión. Los pequeños tumores determinan mejor mediante un examen clínico, aunque es ideal también realizar una medición radiológica que quede reflejada en el informe de radiología. El papel más importante del radiólogo durante la estadificación del tumor consiste en determinar la afectación del tejido profundo y evaluar las metástasis ganglionares y/o distantes. Los tumores estadiados como T4 conllevan una invasión de tejido profundo, que varía según la localización

específica de la cavidad oral. (25) Para la cresta alveolar, el suelo de la boca, el triángulo retromolar, el paladar duro y los tumores de labio grandes, se debe prestar especial atención a la posible infiltración de la corteza y la médula del maxilar o la mandíbula adyacentes, porque dicha invasión denota que la enfermedad se halla en estadio T4a. En la 7ª edición del Manual de Estadificación de la AJCC para Cáncer, los tumores de lengua oral se definen como T4a cuando hay una invasión profunda en los músculos extrínsecos de la lengua y/o el suelo de la boca. El DOI reemplaza la invasión muscular en la 8ª edición.(15) Con frecuencia, la profundidad se evalúa mejor en el plano coronal o en el plano sagital. La diseminación en la profundidad del tumor –como en los tumores en la región bucal que invaden los músculos de la masticación o se extienden a las apófisis pterigoideas o superiormente a la base del cráneo, y en los que envuelven la carótida interna– implica un estadio T4b.

Tanto el TC como la RMN permiten evaluar la morfología ganglionar para determinar la posible afectación tumoral. Los niveles IA, IB y IIA son los sitios más frecuentemente involucrados, y en estos niveles deben analizarse específicamente y con especial atención los aspectos siguientes: el contorno ganglionar, la textura, los cambios quísticos o necróticos, el agrandamiento y los márgenes mal definidos del ganglio. También es importante tener en cuenta que la diseminación ganglionar puede ser bilateral, particularmente con los tumores de la cavidad oral anterior y/o de la línea media. (26)

El riesgo de metástasis a distancia depende más de la N que de la T en el estadiaje del cáncer de cabeza y cuello. Además del tamaño, el número y la presencia de extensión extracapsular en los ganglios, también debe tenerse en cuenta el nivel del cuello involucrado. El nivel del cuello donde se encuentren ganglios afectados es significativo de cara al pronóstico en tumores de cavidad oral (cuanto más caudal la afectación ganglionar metastásica, peor), y también lo es la presencia de tumor metastásico con ENE+. Los ganglios que aparecen en la línea media se consideran ipsilaterales al lado del tumor. Los estudios de imagen que muestran los márgenes espiculados amorfos de los ganglios afectados, o la invasión de la grasa internodal que resulta en la pérdida de la forma ganglionar oval a redonda normal, sugieren una extensión extracapsular; sin embargo, el examen patológico es necesario para probar su existencia. Ningún estudio de

imagen puede identificar actualmente focos microscópicos de cáncer en los ganglios regionales o distinguir entre pequeños ganglios reactivos y pequeños ganglios con depósitos metastásicos (en ausencia de heterogeneidad radiográfica central).(31)

Como se ha descrito anteriormente, el PET/TC también se puede usar para mejorar el rendimiento diagnóstico de las metástasis ganglionares mediante la adición de información fisiológica, y la ecografía puede ser una herramienta adicional para la evaluación de los ganglios inconcluyentes.(29) El PET/TC es la modalidad más adecuada para la evaluación de todo el cuerpo y para valorar la diseminación metastásica distante. Los pulmones y el hueso siempre deben revisarse como posibles sitios metastásicos en cualquier tomografía computarizada de cuello o resonancia magnética.(30)

1.6. Otros factores pronósticos en el cáncer oral

MÁRGENES DE RESECCIÓN

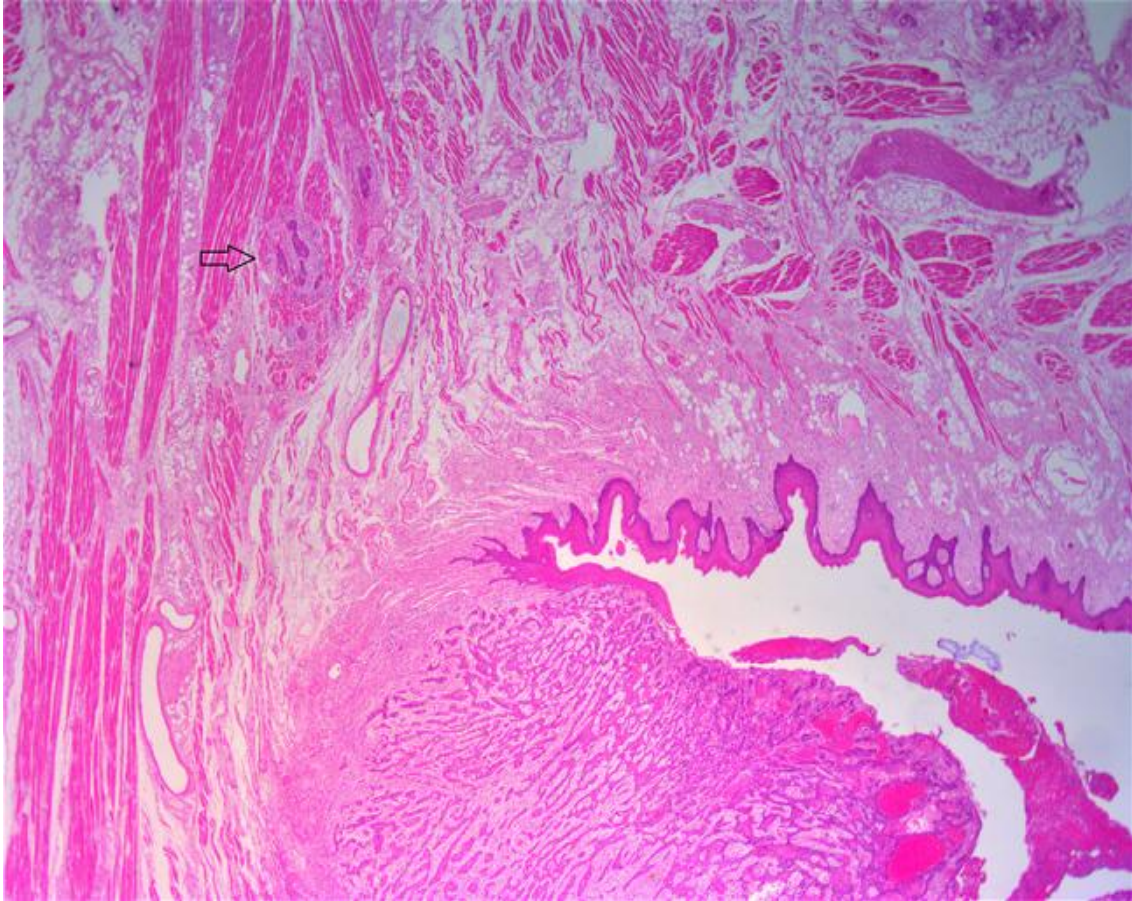
La manera ideal de evaluar el margen intraoperatorio es la que permita el análisis macroscópico de la muestra inmediata mediante la discusión directa entre el cirujano y el patólogo a la hora de entregar la muestra. (37)

Esto permite una orientación anatómica correcta y la identificación de cualquier rasgadura o corte de tejido intraoperatorio sin margen. El patólogo mapea el espécimen, pinta los diferentes planos de margen con colores y documenta los márgenes. En el caso de desgarros de tejido sin margen, estos no-márgenes deben entintarse primero con un color concreto (por ejemplo, amarillo), lo que evita el problema del uso de tinta. Posteriormente, el patólogo realiza cortes múltiples en los márgenes a intervalos de 5 a 10 mm, perpendiculares a la muestra de resección. La evaluación inicial aporta información preliminar importante, y a continuación se lleva a cabo un examen microscópico dirigido de los márgenes de interés. Las secciones de los márgenes deben tomarse perpendiculares a la línea de resección, y la distancia entre el carcinoma y el margen de resección se debe informar en milímetros. (38)

PEOR PATRÓN DE INVASIÓN

El peor patrón de invasión (WPOI) (Figura 8) es un factor pronóstico validado para pacientes con carcinoma escamoso de la cavidad oral en análisis multivariante. (39) Para simplificar el pronóstico y mejorar la adaptación, el único punto de corte recomendado para la evaluación es si WPOI-5 está presente o no. WPOI-5 se define como la dispersión tumoral de > 1 mm entre los satélites tumorales. Con respecto a los carcinomas escamosos de la cavidad oral en estadio bajo > 4 mm DOI, la presencia de WPOI-5 es significativamente predictiva de recurrencia locorregional y supervivencia específica de la enfermedad ($p = 0.0008$, HR 2.55, IC 95% 1.48, 4.41 y / $p = 0.0001$, HR 6.34, IC 95% 2.50, 16.09, respectivamente) y la probabilidad de desarrollar recurrencia locorregional es casi del 42%. El fenotipo WPOI-5 más común es la dispersión

tumoral a través del tejido blando. La invasión perineural extratumoral dispersa, o la invasión linfovascular extratumoral, también puede calificar para la clasificación como WPOI-5. (40)



La figura 8 muestra el tumor principal en la parte inferior derecha y un foco satélite > 1 mm de distancia en la flecha negra (41).

INVASIÓN PERINEURAL

La invasión perineural debe subclasificarse como intratumoral o extratumoral. El nervio implicado debe informarse específicamente en el informe de anatomía patológica.

La invasión perineural es un factor de riesgo adverso independiente en ausencia de metástasis ganglionar y diseminación extracapsular. En un análisis multivariante se observó un intervalo libre de enfermedad y un control

locorregional más prolongados (con significación estadística) cuando los pacientes con invasión perineural fueron tratados con radiación adyuvante.(42)

INVASIÓN LINFOVASCULAR

La invasión linfovascular se debe informar como intratumoral o extratumoral, así como focal o multifocal.

SALUD EN GENERAL

Además de la importancia de los factores TNM descritos anteriormente, la salud general del paciente influye claramente en el pronóstico (Nivel de evidencia: III). Se está realizando un esfuerzo continuo para evaluar mejor el pronóstico utilizando tanto factores tumorales como otros no relacionados con el tumor. Los investigadores de oncología continúan generando bases de datos para obtener información importante sobre factores específicos relacionados con el pronóstico. Estos datos se utilizarán para perfeccionar aún más el poder predictivo del sistema en futuras revisiones. (43)

COMORBILIDAD

La comorbilidad puede clasificarse por medidas específicas de enfermedades médicas adicionales. El informe exacto de todas las enfermedades en el historial médico de los pacientes es esencial para la evaluación de estos parámetros. La AJCC recomienda encarecidamente que se informe de la calidad de vida utilizando las medidas de rendimiento del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) (Figura 9), Zubrod o Karnofsky, junto con información estándar de estadificación. Existe una interrelación entre cada una de las principales clasificaciones. (44)

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Figura 9 Representación de la Escala ECOG

FACTORES RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA

Ciertos factores relacionados con el estilo de vida, como el abuso del tabaco y el alcohol, influyen negativamente en la supervivencia. El registro preciso del consumo de tabaco –en años/paquetes– y el alcohol –en la cantidad de días de consumo por semana y la cantidad de bebidas por día– proporcionarán datos importantes para futuros análisis. La nutrición es importante para el pronóstico y se medirá indirectamente a través de la pérdida de peso > 5% del peso corporal en los 6 meses anteriores. La depresión afecta negativamente la calidad de vida y la supervivencia. La evidencia de un diagnóstico previo o actual de depresión debe registrarse en la historia clínica. (45)

EL CONSUMO DE TABACO

El papel del tabaco como factor pronóstico negativo está bien demostrado. Sin embargo, no está establecido cómo se podría codificar este factor en el sistema de estadificación. En este momento, se sabe que fumar tiene un efecto nocivo sobre el pronóstico, pero es difícil aplicarlo con precisión al sistema de estadificación.

El historial de tabaquismo debe recopilarse como un elemento importante de la demografía, y puede incluirse en los grupos pronósticos en el futuro. Por razones prácticas, el estándar debe clasificar el historial de tabaquismo de la siguiente manera: nunca, <10 paquete-años,> 10 pero <20 paquete-años o> 20 paquete-años. (46)

1.7. Tratamiento del carcinoma escamoso de cavidad oral.

Como en cualquier neoplasia, el objetivo más importante del tratamiento es obtener unas tasas elevadas de curación y no recurrencia de la patología, y al tiempo conseguir la mínima morbilidad derivada del tratamiento, preservar las funciones y estructuras vitales, evitar secuelas estéticas y obtener la mejor reconstrucción posible de la región afectada por el tratamiento. Esto es especialmente importante en un área tan compleja, desde el punto de vista anatómico, como la cabeza y cuello. (109)

Los tratamientos actualmente disponibles para nuestro grupo de neoplasias son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Para decidir cuál es el tratamiento más apropiado, se deben evaluar las características clínicas del tumor, los factores intrínsecos del paciente y las capacidades y posibilidades del equipo terapéutico.

Generalmente, en estadios iniciales, se suele indicar tratamiento quirúrgico de la neoplasia. En estadios más avanzados, suele requerirse la combinación de diferentes posibilidades terapéuticas, como la radioterapia y la quimioterapia, y también la cirugía. (110) En las figuras 10 y 11 se representa un algoritmo de tratamiento en el cáncer de cavidad oral.

Es importante el estadiaje mediante inspección clínica y pruebas complementarias para la correcta clasificación del tumor. La decisión terapéutica ha de provenir de un comité de expertos multidisciplinar que incluya a cirujanos de cabeza y cuello, oncólogos radioterapeutas y oncólogos clínicos, además de patólogos, radiólogos y nutricionistas.

Principios de la cirugía

La cirugía ha constituido el pilar del abordaje terapéutico de estos tumores durante más de un siglo, y a día de hoy continúa considerándose el tratamiento con intención curativa más eficaz.

Los principios de la cirugía de tumores de cabeza y cuello, y en concreto de los carcinomas escamosos de cavidad oral, se basan en la resección en bloque y con margen del tumor. Dicho margen debe ser de 1 cm libre de enfermedad en el caso de los carcinomas escamosos. Además, en caso de afectación del periostio o afectación e infiltración ósea detectada por pruebas de imagen, se requiere resección ósea asociada (marginal o segmentaria según el caso). Es fundamental tener en cuenta el defecto que se va a generar y la región del mismo, ya que en casos en los que haya un defecto moderado se puede realizar cierre directo, pero en muchos casos en los que el defecto es mayor se debe realizar una reconstrucción con colgajos locorregionales o incluso colgajos a distancia microvascularizados.

Además de tener en cuenta la posibilidad de requerir una reconstrucción, también se debe considerar la capacidad de metástasis ganglionar de estos tumores. Por ello, en casos en que la posibilidad de metástasis oculta sea mayor del 20% se debe realizar un vaciamiento de diferentes territorios ganglionares (55). Como factores predictores de esta posibilidad de metástasis, a día de hoy se suele recomendar el vaciamiento ganglionar cuando el DOI es superior a 3 mm, o usar el ganglio centinela como factor predictor y diagnóstico previo.(111) De igual manera, en caso de metástasis ganglionares al diagnóstico, y en caso de que el tratamiento quirúrgico sea el indicado, se debe realizar vaciamiento radical de la zonas afectas.

La cirugía también tiene su papel en la recurrencia o persistencia de la enfermedad tras el tratamiento previo con otras modalidades.

Papel de la radioterapia

La radiación se introdujo en la segunda mitad del siglo XX. Desde entonces, se incluye como modalidad de tratamiento en los tumores de cabeza y cuello, tanto de forma independiente como en combinación con quimioterapia como tratamiento primario. También se puede usar como coadyuvante al tratamiento inicial con cirugía. Es una alternativa a la cirugía y se puede emplear en monoterapia, tanto en la localización primaria del tumor como en territorios ganglionares cervicales.

Como ventajas respecto a la cirugía, permite acceder a zonas que son inoperables; además, tiene capacidad de una cobertura terapéutica más amplia que la cirugía, y también puede resultar más preservativa a nivel funcional. Hoy en día, se mantiene como tratamiento estándar alternativo a la cirugía y/o coadyuvante a la misma. (112)

Las dosis habituales son de 70Gys en 35 fracciones en caso de monoterapia, y 60-66Gys en 30 fracciones en caso de adyuvancia. (33)

Papel de la quimioterapia

Antiguamente, la quimioterapia se reservaba como tratamiento paliativo en los tumores de cabeza y cuello. Hoy en día se administra como tratamiento definitivo y adyuvante junto a la cirugía y la radioterapia sobretudo en tumores localmente avanzados.

En términos generales, la quimioterapia no se usa como tratamiento único, salvo en casos de metástasis a distancia o en casos de irresecabilidad o de imposibilidad de radiación. (109) Los fármacos más usados son los platinos, taxanos y antimetabolitos.

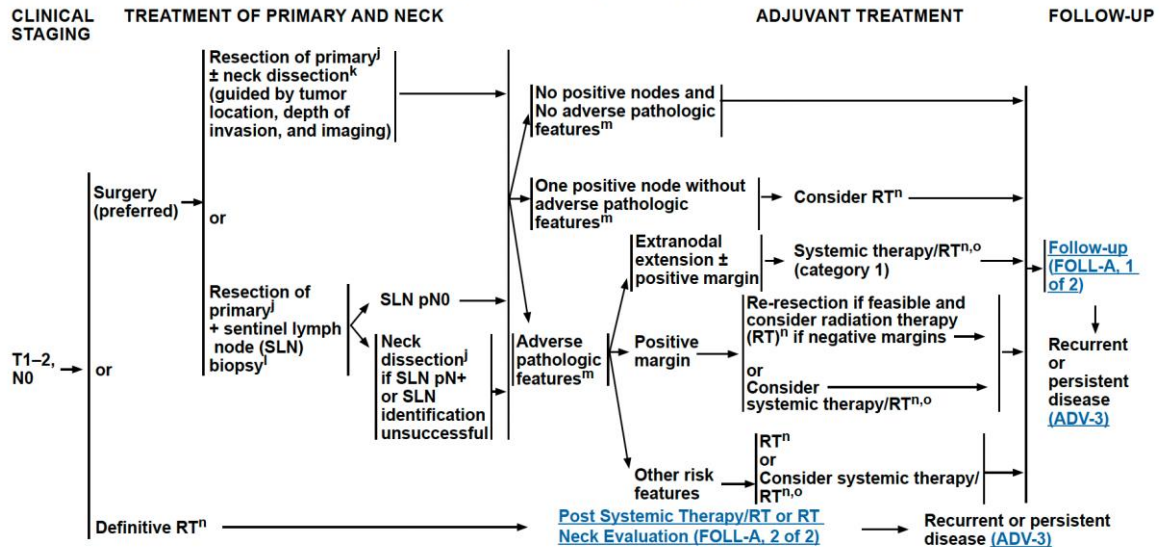
La intención curativa con quimioterapia se puede dar en las siguientes situaciones: a) Como quimioterapia-radioterapia (QT-RT) primaria para hacer sinergia y potenciar la radiación; b) Como tratamiento de inducción preoperatoria. Esta modalidad se reserva para aquellos casos que tienen gran posibilidad de recaída y para aquellos que presenten una enfermedad localmente avanzada que impide la cirugía inicial o realizar tratamiento quimiorradioterápico inicial; c) Como coadyuvancia postoperatoria junto a la radioterapia.

La indicación de quimioterapia además de radioterapia postoperatoria depende de las características clínicas del tumor, como ENE +, márgenes quirúrgicos positivos o cercanos, múltiples ganglios afectados o presencia de invasión perineural o perivascular. (113,114)



NCCN Guidelines Version 2.2024 Cancer of the Oral Cavity (Including Mucosal Lip)

Buccal mucosa, floor of mouth, oral tongue, alveolar ridge, retromolar trigone, hard palate^a



^a Cutaneous squamous cell carcinoma of the vermillion lip is not included in this guideline. See [NCCN Guidelines for Squamous Cell Skin Cancer](#).

^j [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^k Neck dissection is generally not indicated for T1–3, N0 mucosal lip.

^l Data are limited on the efficacy of SLN biopsy for oral cavity cancers. See [Sentinel Lymph Node Biopsy in Principles of Surgery \(SURG-A, 7 of 8\)](#).

^m Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

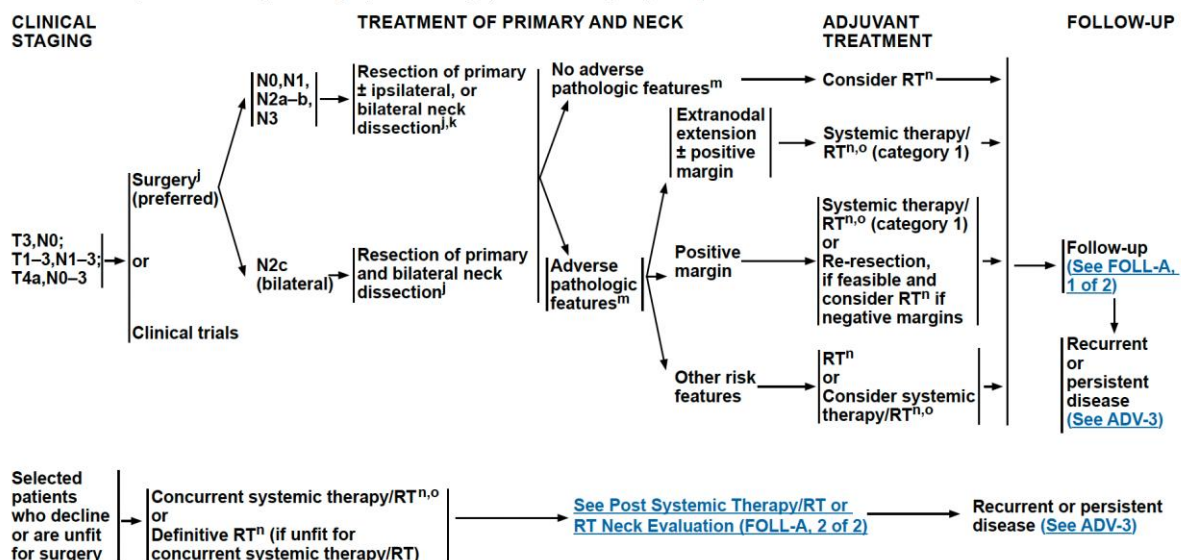
ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(OR-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).



NCCN Guidelines Version 1.2023 Cancer of the Oral Cavity (Including Mucosal Lip)

Buccal mucosa, floor of mouth, oral tongue, alveolar ridge, retromolar trigone, hard palate^a

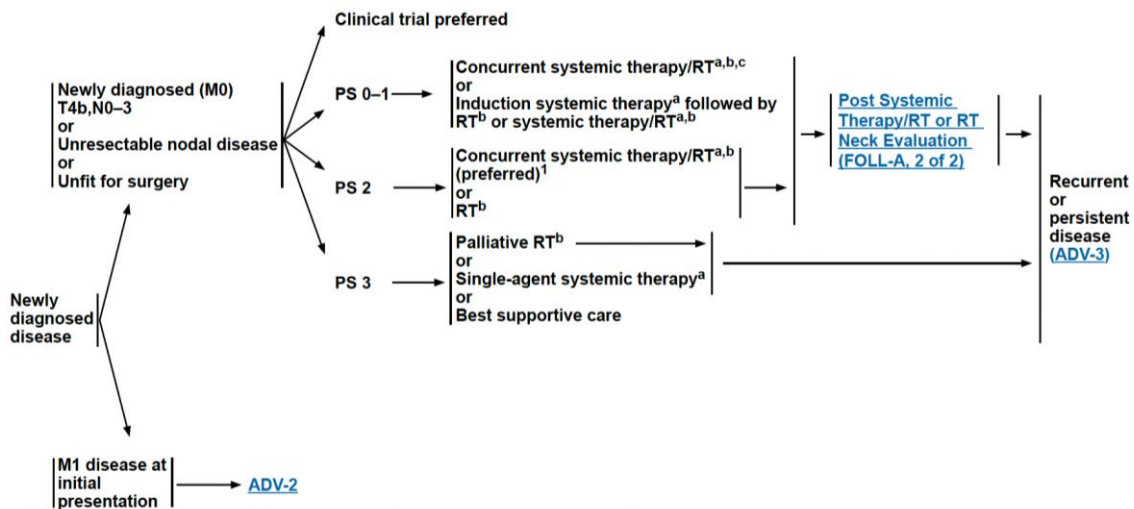


Como podemos ver en las guías de la NCCN (Figuras 10 y 11), en estadios iniciales el tratamiento electivo inicial suele ser la cirugía o, como alternativa, la radioterapia. Tras el tratamiento inicial y según las características del tumor, se decide la realización de radioterapia y/o terapias sistémicas.



DIAGNOSIS

TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER



¹ Patil VM, Noronha V, Menon N, et al. Results of phase III randomized trial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patients with head and neck cancer, unsuitable for cisplatin-based chemoradiation. J Clin Oncol 2023;41:2350-2361.

^a Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers (SYST-A).

^b Principles of Radiation Therapy (ADV-A).

^c When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers (SYST-A).

Figuras 12 y 13. Algoritmo de tratamiento en tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados, según las guías de la NCCN.

Como podemos ver en el algoritmo de tratamiento en estadios avanzados o con presencia de metástasis a distancia (Figuras 12 y 13), las principales modalidades de tratamiento son la quimioterapia combinada con radioterapia y diferentes ensayos clínicos de nuevos fármacos. En estos estadios, la cirugía tiene un carácter mayoritariamente paliativo, salvo contadas excepciones.

1.8. Anatomía y drenaje linfático del maxilar superior.

El hueso maxilar, también conocido como maxilar superior, es una estructura vital del viscerocráneo. Está implicado en la formación de la órbita, nariz y paladar; sostiene los dientes superiores y juega un papel importante para la masticación y la comunicación.

Este hueso consta de cinco partes principales (Figura 14); una de ellas es el cuerpo, y cuatro son proyecciones denominadas procesos (frontal, cigomático, palatino, alveolar). Bordeado por otros huesos del viscerocráneo, el maxilar en un lado empareja con el hueso correspondiente en el lado opuesto vía la sutura intermaxilar.

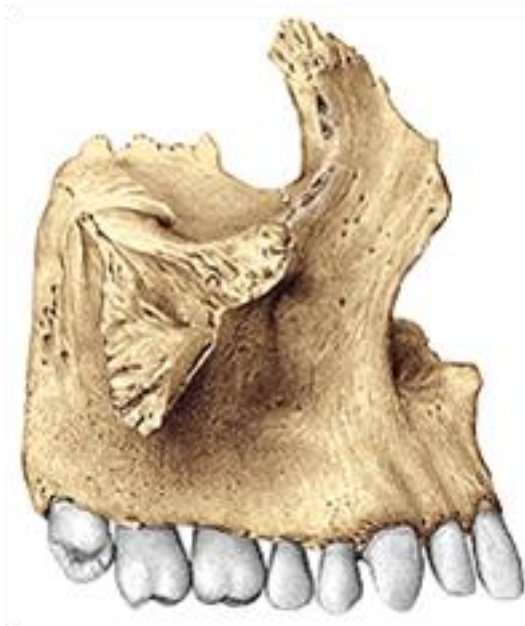


Figura 14. Hueso maxilar superior

El cuerpo del hueso maxilar superior es la parte más grande del hueso y se forma como una pirámide. Contribuye al margen anterior y al suelo de la órbita ósea, a la pared anterior de la cavidad nasal y a la parte inferior de la fosa infratemporal.

Contiene los senos maxilares, que se extienden desde la cresta orbital hasta el proceso alveolar y drenan al meato medio de la nariz. El foramen infraorbitario

se encuentra debajo de la cresta orbital y sirve como un camino para el nervio infraorbitario y los vasos.

El suministro de sangre al maxilar se realiza a través de ramas de la arteria maxilar. La arteria maxilar es una rama terminal de la arteria carótida externa; se origina posterior a la porción superior de la rama mandibular, corre anteriormente en el lado interno de la rama mandibular y entra en la fosa pterigopalatina para terminar con la arteria pterigopalatina. Presenta tres segmentos principales: mandibular, pterigoideo y pterigopalatino, de proximal a distal, respectivamente.

El segmento pterigopalatino es el principal suministro de sangre de la región maxilar. Este segmento está en estrecha relación con la fosa pterigopalatina, desde donde se ramifica en cinco vasos: arteria alveolar superior posterior, arteria infraorbitaria, arteria palatina mayor, arteria esfenopalatina y arteria vidiana. La arteria vidiana es una rama recurrente y discurre posteriormente para entrar en el canal de Vidiano, irrigando la mucosa de la fosa pterigopalatina y la cavidad nasofaríngea.

La arteria alveolar superior posterior corre hacia el proceso cigomático; presenta una curva prominente en su superficie interna y discurre hacia la tuberosidad maxilar con ramas que irrigan los molares y premolares superiores. La arteria infraorbitaria corre a lo largo de la pared posterior del seno maxilar y entra en la fisura orbitaria inferior y en el canal infraorbitario, irrigando el saco lagrimal, los incisivos superiores, los caninos y la membrana mucosa del seno maxilar. La arteria palatina mayor emerge cerca de la arteria alveolar superior posterior y desciende a través del canal palatino mayor para salir a través del agujero palatino mayor para irrigar el paladar duro. La arteria esfenopalatina es la rama terminal del segmento pterigopalatino. Entra en la cavidad nasal por detrás de los cornetes nasales para irrigar el tabique nasal y los cornetes. La rama septal posterior de la arteria esfenopalatina discurre a través del canal incisivo para formar una anastomosis con la arteria palatina mayor. La arteria alveolar superior posterior, la infraorbitaria, la palatina mayor y la esfenopalatina irrigan las paredes y la mucosa del seno maxilar.

El drenaje venoso consta de las venas concomitantes con el mismo nombre que las arterias.

La inervación del maxilar se produce a través del nervio maxilar V2, constituye la segunda rama del nervio trigémino, el quinto y más grande par craneal. Tiene su origen en el ganglio trigémino y sirve, principalmente, como nervio sensorial. Sale por el agujero redondo para entrar en la fosa pterigopalatina, donde desprende varias ramas. La inervación sensorial de las estructuras maxilares es proporcionada por varias estructuras, incluido el ganglio esfenopalatino y los nervios infraorbitario, alveolar posterior superior, alveolar superior medio, alveolar anterosuperior, palatino y nasopalatino.(47)

Para el estudio y descripción del drenaje linfático de los tumores localizados en cabeza y cuello, se definen los niveles cervicales del cuello.

En 1991, la ASHNS (Sociedad Americana de Cirugía de Cabeza y Cuello) y la AAO-HNS (Asociación Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello) publicaron un monográfico en sus archivos donde se definen estos niveles del cuello y los tipos de disección cervical. (48)

En el año 2002, Robbins et al. actualizaron esta clasificación. (49) (Tabla 1 y Figura 15)

A continuación, se definen los límites de los 6 niveles cervicales:

NIVEL	Superior	Inferior	Anterior	Posterior
Ia	Sínfisis mandibular	Hioides	Ventre anterior digástrico	Ventre anterior digástrico
Ib	Cuerpo mandibular	Ventre posterior digástrico	Ventre anterior digástrico	Estilohioideo
IIa	Base del cráneo	Plano horizontal respecto de hioides	Estilohioideo	Espinal
IIb	Base del cráneo	Plano horizontal respecto de hioides	Nervio espinal	Borde lateral ECM
III	Plano horizontal respecto de hioides	Plano horizontal respecto de cricoides	Borde lateral esternohioideo	Plexo cervical
IV	Plano horizontal respecto de cricoides	Clavícula	Borde lateral esternohioideo	Plexo cervical
Va	Convergencia ECM y trapecio	Plano horizontal respecto de cricoides	Plexo Cervical	Borde Anterior Trapecio
Vb	Plano horizontal respecto de cricoides	Clavícula	Plexo cervical	Borde anterior Trapecio
VI	Hioides	Supraesternal	Carótida Común	Carótida Común

Tabla 1. Definición de los límites de los 6 niveles cervicales. ECM: Músculo esternocleidomastoideo.

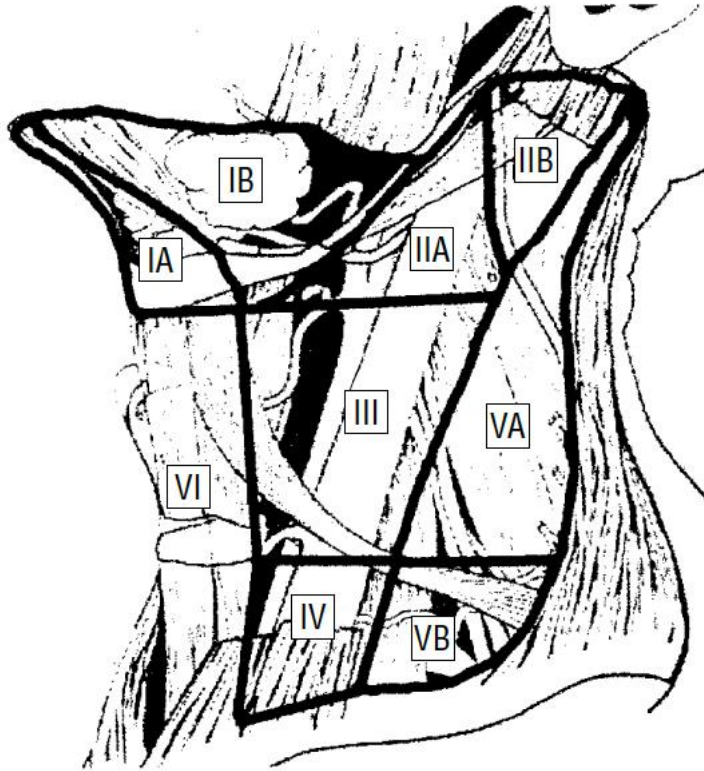


Figura 15. Disposición anatómica los diferentes niveles cervicales (49)

La literatura sostiene que las zonas más frecuente de drenaje linfático de los tumores escamosos localizados en el maxilar superior son los niveles cervicales Ib y II, además de la cadena facial, en aquellos tumores que son exofíticos hacia vestíbulo de la cresta alveolar del maxilar superior. (50)

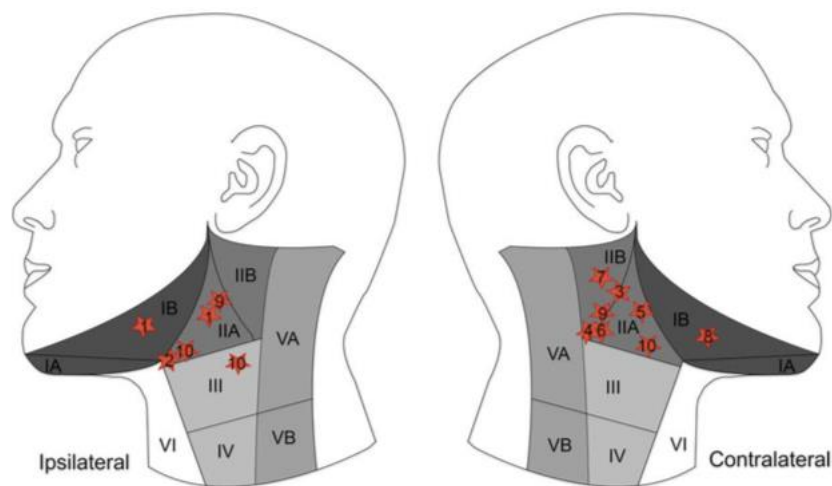


Figura 16. Patrón de drenaje linfático en tumores de maxilar superior.

En la Figura 16 podemos observar el patrón de drenaje linfático en tumores de maxilar superior en un estudio con ganglio centinela realizado en el Hospital de Groningen, Holanda. (17)

Este estudio halló que en un 73% de pacientes el drenaje se daba en los niveles I a III exclusivamente. Un 18% de pacientes presentaban la posibilidad de drenaje a espacio parafaríngeo, por lo que consideraron una buena opción usar el ganglio centinela como técnica de apoyo en aquellos casos en que no estuviera clara la indicación de vaciamiento supraomohioideo electivo en casos cN0 de maxilar superior. (17)

1.9. Tipos de resección: Maxilectomía (Clasificación de Brown)

Brown et al., en el año 2000, describieron una clasificación para tipos de maxilectomía (51).

En el año 2010 el mismo grupo modificó la clasificación; ésta se amplió para incluir el tercio medio facial, y también se especificó la pérdida horizontal y sus aspectos relacionados con la funcionalidad del maxilar. (52)

La clasificación de Brown modificada valora dos aspectos de las maxilectomías (Figura 17):

El plano vertical:

I: No afectación causante de fístula oronasal.

II: No afectación orbitaria.

III: Afectación de anejos orbitarios pero sin exanteriorización orbitaria.

IV: Exanteriorización orbitaria.

V: Defecto Orbito-Maxilar.

VI: Defecto Naso-Maxilar.

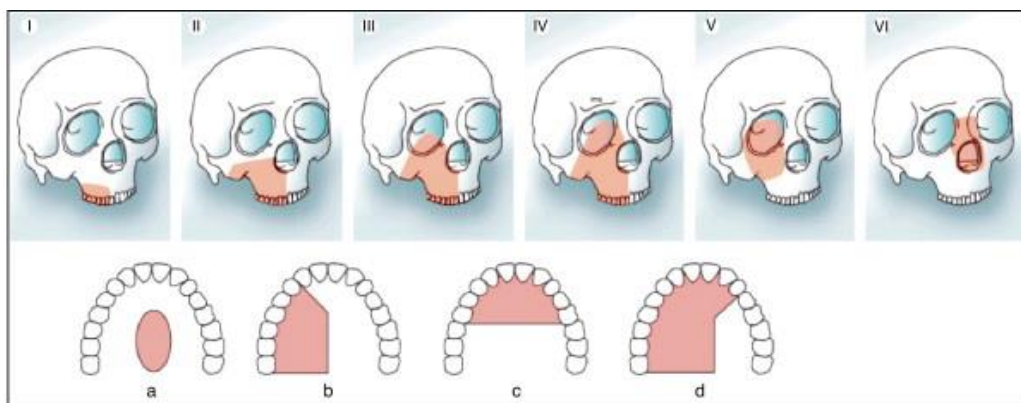
En el plano horizontal:

a: Afectación exclusiva palatina, sin afectación dentoalveolar.

b: Hemipaladar o menos (unilateral)

c: Hemipaladar central bilateral.

d: Mayor a hemimaxilectomía.



Classification of vertical and horizontal maxillectomy and midface defect
Vertical classification: I-maxillectomy not causing an oronasal fistula; II-not involving the orbit; III-involving the orbital adnexae with orbital retention; IV-with orbital enucleation or exenteration; V-orbitomaxillary defect; VI-nasomaxillary defect. Horizontal classification: a-palatal defect only, not involving the dental alveolus; b-less than or equal to 1/2 unilateral; c-less than or equal to 1/2 bilateral or transverse anterior; d-greater than 1/2 maxillectomy. Letters refer to the increasing complexity of the dentoalveolar and palatal defect, and qualify the vertical dimension.

Figura 17. Esquema de la Clasificación de Brown modificada. (52)

1.10. Tipos de manejo cervical en el carcinoma escamoso de maxilar superior: Vaciamiento cervical electivo (SOH), técnica del ganglio centinela, vaciamiento radical en cuellos positivos o recidivas.

1.10.1 ¿En qué consiste el vaciamiento supraomohioideo?

La disección del cuello es un procedimiento para diagnosticar y tratar el cáncer de cabeza y cuello. Consiste en realizar la exéresis de los ganglios linfáticos de áreas específicas del cuello y extirpar o no el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna y el nervio accesorio. La escisión de los ganglios linfáticos del cuello no solo ayuda a estadificar la enfermedad, sino que también trata la enfermedad linfática y define la necesidad de una terapia adyuvante, como la radioterapia. Debido a que las estructuras anatómicas vitales están cercanas, este procedimiento implica ciertos riesgos y complicaciones inherentes. Es importante en estos pacientes prevenir, reconocer y tratar las manifestaciones tempranas y tardías del vaciamiento ganglionar cervical.

Desde que Crile introdujo el vaciamiento radical a comienzos del siglo XX, se han propuesto algunos cambios, en particular el vaciamiento funcional de Suárez, que apuntaba a un enfoque más conservador para preservar las estructuras anatómicas vitales en el cuello sin comprometer la integridad de la extracción de los ganglios linfáticos. La transición del vaciamiento radical a selectivo ha resultado en menos complicaciones y menor morbilidad, al mismo tiempo que se ha preservado la eficacia quirúrgica y el cumplimiento de los principios oncológicos. (49) .

La técnica del vaciamiento supraomohioideo selectivo consiste en la extirpación de los niveles I-II-II. (Figura 18)

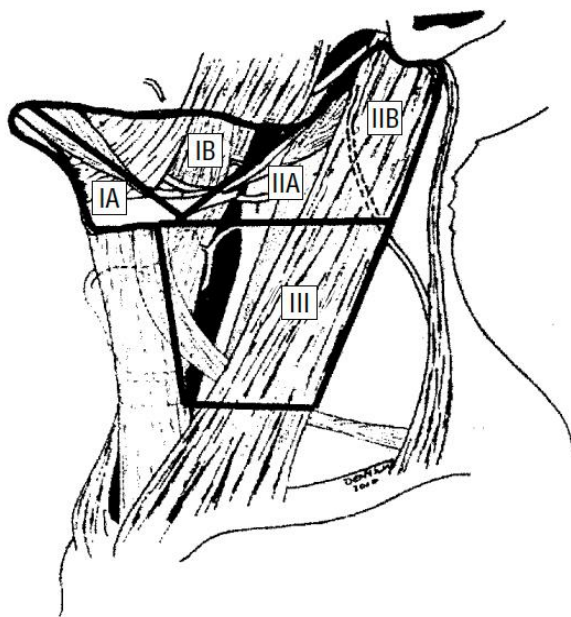


Figura 18. Imagen de los niveles involucrados en un vaciamiento supraomohioideo.

1.10.2 ¿Cuál es la evidencia en cuanto a la necesidad de realizar un vaciamiento supraomohioideo en carcinoma escamoso de maxilar superior de cavidad oral?

Existen tres estrategias principales en el tratamiento de pacientes en estadio cN0 en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello: disección electiva del cuello, irradiación electiva del cuello y observación. En cada una de ellas se dispone de estrategias de rescate adecuadas en caso de recurrencia local.

En 1994, Weiss et al (55) realizaron un análisis de decisión para determinar la mejor estrategia para el tratamiento del cuello en función de la probabilidad de metástasis cervical oculta.

Para ello, se diseñó un árbol de decisión de tratamiento, contemplando las tres opciones posibles. Se valoró la recurrencia de cada una de ellas y, en caso de haber recurrencia, se valoró la capacidad de rescate con tratamiento radical.

Se concluyó que la opción preferida es el vaciamiento supraomohioideo electivo o la radioterapia electiva en aquellas partes del gráfico en las cuales la probabilidad de metástasis cervical oculta es superior al 20%. En caso de ser menor al 20%, la mejor opción es la observación.

Desde entonces, las guías clínicas recomiendan el VSOH en la mayoría de tumores N0 de la cavidad oral. No obstante, se asume que los carcinomas escamosos de maxilar superior presentan menor riesgo de metástasis oculta cervical, por lo que se reserva el vaciamiento electivo tan sólo para estadios T3 y T4.

A lo largo de los últimos 5-10 años, cada vez han sido más los grupos quirúrgicos que han presentado series retrospectivas en las que el porcentaje de metástasis ocultas en los carcinomas escamosos de maxilar superior se ha acercado a las cifras del resto de carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

1.10.3 ¿Cuándo se realiza un vaciamiento cervical radical?

Se reserva para casos con cuellos clínicamente positivos o recurrencias resecables.

Entre los estudios publicados durante la última década y revisados por los autores, un porcentaje del 20,4% de los pacientes con carcinoma escamoso de maxilar presenta metástasis patológicas en el cuello cuando se diagnostica. En esos pacientes, el procedimiento quirúrgico indicado sería el vaciamiento radical y la resección del tumor primario, siempre y cuando el tumor sea resecable. Generalmente se complementa con radioterapia postoperatoria. (56) (57)

- Radical: Niveles I a V. No se preservan: VYI, ECM y Nervio Espinal o accesorio.

- Radical Modificado: Niveles I a V con preservación de estructuras. El tipo I preserva el nervio espinal, el tipo II el nervio espinal y el ECM y el tipo III preserva el nervio espinal, el ECM y la vena yugular interna. (Figura 19)

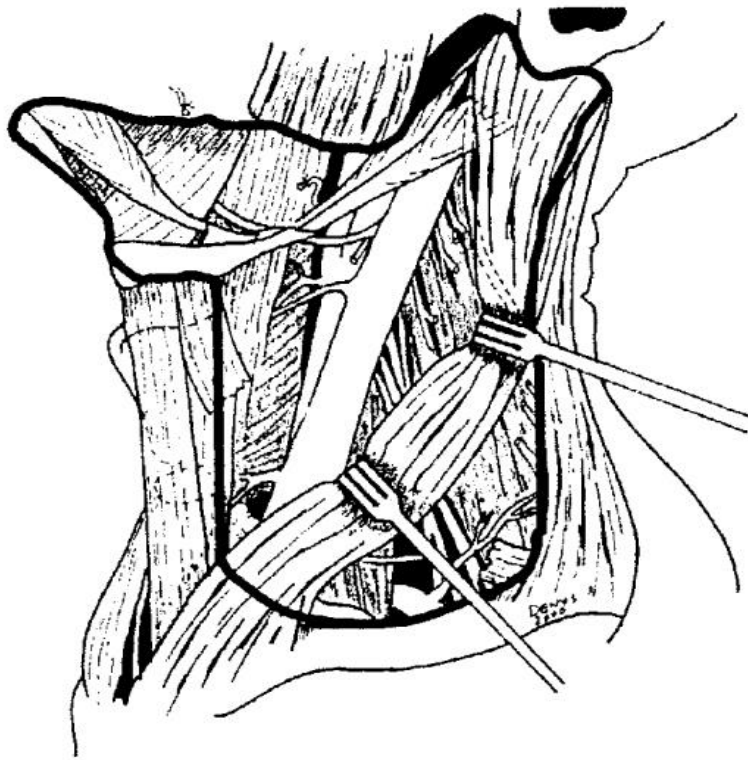


Figura 19. Vaciamiento radical modificado tipo III, con preservación de nervio espinal, ECM y vena yugular interna.

Diversos grupos quirúrgicos han estudiado la morbilidad de los distintos vaciamientos ganglionares cervicales, y en todas las series se ha obtenido una baja tasa de complicaciones. Las lesiones más comunes han sido las nerviosas, y la rama marginal mandibular ha sido el nervio más comúnmente involucrado (5,5%). (54) . El ingreso hospitalario es variable, entre 1 y 3 días según el tipo de vaciamiento, aunque va a depender, a su vez, de la resección y reconstrucción facial que la cirugía puede llevar asociada.

1.10.4 ¿En qué consiste la técnica del ganglio centinela en cabeza y cuello?

Técnicamente, el ganglio centinela implica la obtención de imágenes estáticas y dinámicas de linfogammagrafía después de la aplicación de azul de metileno y/o material de radionucleótido Tc99m. Dicha aplicación se lleva a cabo en múltiples inyecciones en los puntos cardinales de los límites de la lesión primaria, y posteriormente se extirpan los ganglios linfáticos marcados.

Generalmente, se puede localizar mediante técnicas de imagen uno o varios ganglios linfáticos centinela una hora después de la inyección, y en ese momento se realiza un marcaje de los ganglios en la piel con un bolígrafo permanente. Pueden detectarse con sonda durante la cirugía dentro de las 24 horas posteriores a la inyección. (58)

La obtención del mapa linfático puede aportarnos importantes ventajas en los cánceres de cabeza y cuello en los que pueden observarse "skip-metastases".

En consecuencia, en la actualidad se ha comenzado a utilizar la técnica del ganglio centinela en cánceres de cabeza y cuello de forma cada vez más frecuente, lo que permitirá superar dificultades técnicas y adquirir experiencia durante las próximas décadas.

1.10.5 ¿Cuál es el rol del ganglio centinela en los tumores de cabeza y cuello?

Se trata de una técnica de reciente implementación en tumores de cabeza y cuello; en cambio, se usa de forma rutinaria en tumores de otras localizaciones, como la mama o el melanoma (incluido el melanoma en la zona de cabeza y cuello).

Han pasado casi veinte años desde el primer "case report" de biopsia de ganglio centinela en pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral. Los cirujanos de cabeza y cuello se basaron en la experiencia del ganglio centinela en pacientes con melanoma, y vieron cómo podría trasladarse a aquellos con

carcinoma escamoso de cavidad oral. Sin embargo, a pesar del hecho de que varios estudios prospectivos multicéntricos con seguimiento a largo plazo han demostrado que es una herramienta de estadificación segura para el carcinoma escamoso de cavidad oral, se ofrece en un número limitado de unidades en todo el mundo. (59) (60)

El ganglio centinela para el cáncer de mama se recomendó por primera vez a nivel nacional como tratamiento estándar en los EE. UU. en 2005. Dicha recomendación se basó, por un lado, en un ensayo prospectivo controlado aleatorizado donde se comparó dicha técnica con la disección de ganglios axilares. Por otro lado, también se obtuvieron datos de un gran número de pacientes no controlados (únicos) y de estudios multicéntricos (61). Sin embargo, en ese momento ningún estudio había analizado los resultados obtenidos a largo plazo. Las pautas del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) en 2003 respaldaron la utilización de la técnica del ganglio centinela para el cáncer de mama en estadios tempranos, con dos recomendaciones clave: los cirujanos que lo realicen deben haberse sometido a un programa reconocido de capacitación, y las tasas de recurrencia se deberían revisar regularmente. (62)

En la actualidad, miles de pacientes en todo el mundo se han beneficiado de una reducción en la cirugía axilar, y los estudios prospectivos a gran escala han confirmado que, en estos casos, la utilización de la técnica del ganglio centinela no es perjudicial para el resultado oncológico.(63)

El modelo de introducción de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de mama es un buen modelo a seguir para la implementación estandarizada del mismo en los tumores de cabeza y cuello. Sin embargo, aún no están establecidas las indicaciones exactas ni el programa de aprendizaje de los cirujanos oncológicos de cabeza y cuello. (63)

1.11. Situación actual en el manejo del cuello en el carcinoma escamoso de maxilar superior con cuellos cN0

Existe controversia en el manejo de los carcinomas escamosos de maxilar con cuello cN0. En los diferentes estudios publicados, el vaciamiento supraomohioideo (VSOH) electivo es la técnica de manejo más habitual en casos T3 y T4. Esto responde a la literatura científica más reciente, donde se describen series retrospectivas en las que se iguala el porcentaje de metástasis ocultas del maxilar al de otras localizaciones de cavidad oral, y se observa una menor tasa de recurrencia en caso de VSOH en estos casos.(64)

Como describimos anteriormente, las guías de manejo clínico más recientes recomiendan el manejo cervical con vaciamiento supraomohioideo de forma determinante en aquellos tumores T3 y T4a, y también en tumores en estadios iniciales T1 y T2, guiándose por factores como la localización tumoral y el DOI. Sin embargo, existen también algunos grupos que incluyen el ganglio centinela como técnica de rutina. El grupo de Schilling et al. (63) es uno de los equipos europeos con más experiencia en la técnica de ganglio centinela para tumores de cabeza y cuello. Este equipo, en el año 2017 (63), definió la situación de los diferentes grupos que realizan la técnica, referenciados en la figura 20:

Geographical variations in the practice of sentinel node biopsy (SNB).

Country	Available guidelines on SNB	Number of units doing SNB	Patients selected
Spain	Spanish Society of Oral and Maxillofacial Surgery	1/3 units across the country	Routinely offered as standard care
Holland	National (draft) guidelines	3/8 units	SNB is acceptable alternative to elective neck dissection
Denmark	Danish Society for Head and Neck Oncology	1/3 units	An accepted option for evaluation of neck in T1-T2 N0M0 oral cancers
Belgium	None	2 units	T1-T2 N0 oral and laryngeal cancer only
Switzerland	None	All 5 main units	Based on 2007 laryngoscope protocol ³²
Italy	None	4 units	Case-by-case selection. Not part of standard care
USA	National (NCCN) guidelines	Although 25 units have enrolled in trials of SNB, currently less than 10 routinely offer it	SNB is an acceptable standard of care for T1-2 N0 oral SCC
Japan	None. Variation in technique including OSNA and frozen section	7 units	Suggested for “intermediate risk” patients ³³
Germany	2012 guidelines quote not enough evidence to support sole use of SNB	1-2 units	Can be done together with elective neck dissection only
UK	National (NICE) guidelines (NG36) ³⁴	3 units offer SNB routinely. More being set up	Guidelines recommend SNB for T1-T2 N0 oral SCC that does not require reconstruction dissection

Figura 20. Presentación de los diferentes centros en los que se realiza la técnica del ganglio centinela.

En el año 2019, Schilling et al. (116), definieron los criterios que les sirven de base para decidir cuándo usar la técnica del ganglio centinela. En su artículo definen los siguientes factores de elegibilidad:

Los pacientes deben tener un carcinoma de cavidad oral resecable y con un diagnóstico preoperatorio cN0; dicha diagnóstico deberá haberse realizado con técnicas de imagen TC y/o RMN, que diagnosticarían una metástasis cervical en caso de existir.

Debe tenerse en cuenta el estado general del paciente; no obstante, no se debe sustituir el vaciamiento supraomohioideo por el ganglio centinela por ser una técnica de baja morbilidad. Esto es debido a que la técnica del ganglio centinela tiene objetivos puramente diagnósticos, y no permite asegurar que tras la realización de la técnica el paciente deba someterse a más tratamientos, como un vaciamiento supraomohioideo o radiación.

Otro de los factores a tener en cuenta es el hecho de que, en pacientes con el cuello ya tratado, el grupo de Schilling et al. señala que la técnica del ganglio centinela es efectiva para detectar metástasis que siguen caminos menos habituales.

Otro de los criterios es que el tumor ha de ser resecable en su localización primaria, y no debe requerir reconstrucción microvascularizada, lo que en muchos casos ya exige la realización de un abordaje cervical similar al vaciamiento supraomohioideo para la anastomosis microquirúrgica.

El último factor a tener en cuenta es el DOI. Como sabemos, cuanto mayor sea el DOI, mayor es la posibilidad de metástasis ocultas. No obstante, no existe un punto para el que haya consenso en la realización de la técnica. Por lo tanto, el DOI por sí solo no es un factor que determine si es preferible realizar un vaciamiento supraomohioideo o utilizar la técnica del ganglio centinela. Aun así, existe consenso en que en tumores con DOI superior a 10 mm suele ser preferible la realización del vaciamiento supraomohioideo; en caso de escoger la técnica del ganglio centinela, debe llevarla a cabo un grupo con mucha experiencia.

Finalmente, en nuestra revisión de la literatura hemos encontrado algunos autores que siguen la estrategia de "wait and see", donde llevan a cabo seguimiento estrecho y frecuentes estudios de imágenes para actuar de forma temprana en aquellos casos que así lo requieran.

El grupo coreano de Park et al. (115) determinó que el porcentaje de metástasis oculta en los tumores de maxilar superior cN0 no es suficientemente elevado para la indicación obligada de un vaciamiento supraomohioideo electivo. Consideran que el diagnóstico y el seguimiento estricto para la detección precoz de recidivas locorregionales es la clave del tratamiento de este tipo de tumores. Concluyen en su estudio que, independientemente de la localización del primario o de la categoría de la T, el seguimiento estrecho es una opción válida.

En nuestro centro, siguiendo las Guías NCCN más recientes a través de un Comité oncológico, la técnica más utilizada en casos de carcinoma escamoso de maxilar superior es el vaciamiento supraomohioideo electivo, especialmente en tumores T3 y T4a en los últimos 8 años. La técnica del ganglio centinela ha sido introducida y validada en nuestro equipo, y se reserva en algunos casos de estadios iniciales evitando la abstención terapéutica, que ha sido reservada solo para casos cuyas comorbilidades no permitan la cirugía o en los que el propio paciente desestime la cirugía.

2. JUSTIFICACIÓN

El carcinoma escamoso de maxilar superior constituye un subtipo dentro de los carcinomas escamosos cavidad oral en las guías clínicas y protocolos de manejo del cáncer de cabeza y cuello. E Incluye los carcinomas escamosos localizados en la cresta alveolar superior y paladar duro.

Tradicionalmente, se consideró que la posibilidad de metástasis cervicales en este subtipo de carcinoma escamoso de la cavidad oral era menor. De esta forma, ha existido una tendencia a ser más conservador con el manejo cervical electivo en cuellos clínicamente N0, reservándose la realización del vaciamiento ganglionar electivo para casos con un T avanzado, o incluso llegando a adoptar una postura de observación sin llegar a realizar el vaciamiento. Tal aproximación difiere de la adoptada en otras localizaciones de carcinomas escamosos de la cavidad oral, como la lengua, el suelo de boca o la cresta alveolar inferior, donde se ha adoptado una actitud más agresiva.

En la actualidad, sin embargo, cada vez más estudios defienden la opción del manejo cervical de pacientes con cuellos N0 en carcinoma escamoso de maxilar superior, bien con vaciamiento cervical electivo o bien aplicando la técnica del ganglio centinela, dado que es probable que el porcentaje de metástasis ocultas sea más alto de lo que tradicionalmente se había considerado

Esta controversia puede observarse también en las guías clínicas. Así en la 8ª edición de las guías de la AJCC se mencionan los tumores de maxilar superior como de bajo potencial metastásico, mientras que en las guías clínicas de la NCCN (figura 21) se recomienda tratarlos como el resto de tumores de la cavidad oral.

Debido a esta evidente controversia en la literatura, se decide comenzar un estudio que permita objetivar la capacidad metastásica del carcinoma de maxilar superior y definir las diferentes posibilidades de tratamiento, permitiendo así esclarecer cuál es el abordaje más indicado.

Se plantea un estudio retrospectivo monocéntrico en nuestro centro, que consiste en analizar una serie de los carcinomas escamosos de maxilar superior tratados durante los últimos 15 años.

El estudio fue iniciado en el año 2018; en ese momento, las guías más actualizadas recomendaban el vaciamiento supraomohioideo en todos los tumores de cavidad oral T3 y T4, y también el VSOH o ganglio centinela en tumores en estadios más iniciales. La decisión sobre el tipo de manejo cervical a realizar dependería del grosor tumoral, y la decisión sobre si el vaciamiento sería bilateral o no dependería de la localización respecto de la línea media.

El concepto de DOI ya había sido definido y usado desde el año 2014; aparece reflejado en la AJCC, pero no en la guía de la NCCN, que sigue reflejando el grosor tumoral como factor a tener en cuenta.

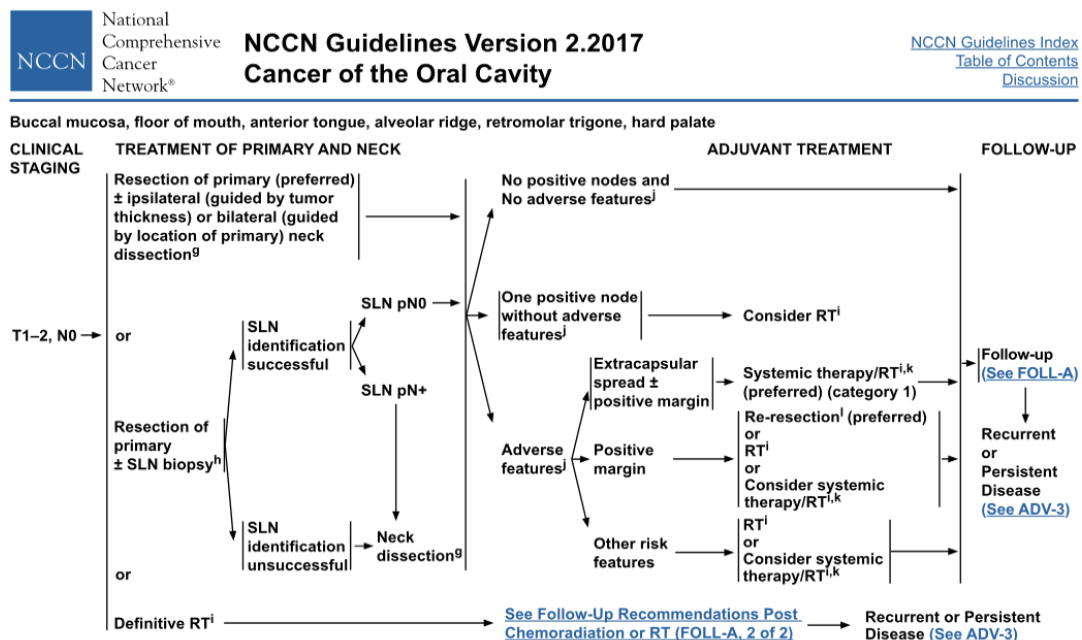


Figura 21. Esquema del manejo de los tumores de cavidad oral T1-T2 cN0 del año 2017.

3. HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis

El porcentaje de metástasis cervicales ocultas en carcinoma escamoso de maxilar (cN0) es superior al 20%, por lo que el manejo cervical sería la opción más recomendable incluso desde estadios iniciales.

3.2. Hipótesis nula

El porcentaje de metástasis ocultas en el carcinoma escamoso de maxilar superior es inferior al 20%, por lo que el vaciamiento supraomohioideo no es una buena opción terapéutica en cuellos cN0.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Demostrar que la tasa de metástasis ocultas en carcinoma escamoso de maxilar superior, global y estratificada por la T del TNM, sea superior al 19%, en tumores T3 y T4.

Esto permitiría objetivar la capacidad metastásica del carcinoma de maxilar superior y definir las diferentes posibilidades de tratamiento, permitiendo así esclarecer cuál es el abordaje más indicado.

4.2 Objetivos secundarios

1. Investigar la asociación entre la metástasis oculta (variable dependiente) y los posibles predictores de riesgo (T, ubicación del tumor).
2. Comparar los resultados obtenidos en nuestro centro con otros centros o grupos quirúrgicos en los que hayan sido realizados estudios similares en la literatura.

5. MATERIAL Y **MÉTODOS**

5.1. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo de pacientes con tumores de maxilar superior.

5.2. Selección de pacientes

Pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona entre los años 2009 y 2020, con carcinoma escamoso de maxilar superior.

Se revisaron un total de 110 pacientes con carcinoma escamoso de maxilar superior. Se excluyeron 74 pacientes, por inicio de tratamiento con quimiorradioterapia (QT-RT), porque el tumor fuera un segundo tumor primario o por incumplir alguno de los criterios de inclusión y/o cumplir uno de exclusión. Finalmente, se incluyeron para el análisis un total de 36 pacientes.

El procedimiento realizado consistió en la revisión de los datos de la historia clínica y de los informes de anatomía patológica. No se revisaron en ningún caso muestras biológicas, ni se realizó procedimiento alguno sobre ellas. Todos los datos fueron incluidos en una base de datos.

Protección de datos personales

De acuerdo con la normativa vigente europea y nacional de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales obtenidos serán los necesarios para cubrir los fines del estudio.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será anonimizada por métodos informáticos en condiciones de seguridad. El acceso a dicha información quedará restringido al personal médico incluido en el estudio, designado al efecto, o a otro personal autorizado, que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

Comité de Ética

Se realizó una memoria del estudio en cuestión para el Comité de Ética. Se solicitó la exención del consentimiento informado para la toma de datos, dado que se trata de datos anonimizados, , que los datos no son relacionables con ningún paciente en concreto y que se trata de pacientes afectados por una patología oncológica desde hace más de diez años, por lo que la firma de los consentimientos informados podría resultar difícil dada la posibilidad de fallecimientos.

Se adjunta en ANEXOS el dictamen favorable del CEIC.

5.2.1 Criterios de inclusión

- Diagnóstico de cuello cN0 realizado con RMN o TC cervicofacial.
- Tratamiento primario mediante resección local (T), donde el manejo cervical haya implicado un vaciamiento cervical, o bien se haya optado por técnicas diagnósticas exhaustivas como el ganglio centinela o simplemente se haya seguido la estrategia de “wait and see”.
- Seguimiento evolutivo mínimo de 24 meses tras la cirugía inicial.

5.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con carcinoma escamoso nasal o de seno maxilar que invada el paladar.
- Pacientes que, a pesar de cumplir con los anteriores criterios, presenten otro diagnóstico definitivo (que no sea carcinoma escamoso) en la AP definitiva de la resección.
- Pacientes con un segundo tumor primario de cavidad oral o una recidiva.

- Pacientes tratados previamente con QT/RT a nivel cervicofacial, ya sea por tratamiento inicial del carcinoma escamoso o por tratamiento de otra patología en los años previos.
- Pacientes a los que se había realizado previamente vaciamiento cervical (de cualquier tipo y nivel), ya sea por patología oncológica de cavidad oral o de cualquier otra patología (tiroides, paratiroides, etc).

5.3. Variables

5.3.1. Variables principales

- a. Variables demográficas: edad, sexo
- b. T del TNM (T1, T2, T3, T4), tanto previo (cTNM) como tras el tratamiento (pTNM) y durante el seguimiento.
- c. Localización del tumor: cresta maxilar derecha e izquierda, paladar duro y blando y premaxila (Figura 22)
- d. Presencia de metástasis oculta: Se considerará metástasis cervical oculta aquella detectada durante el tratamiento inicial (vaciamiento supraomohioideo) siempre y cuando no haya sido diagnosticada previamente clínica o radiológicamente. También aquella metástasis que aparezca en el seguimiento de un paciente que ha sido operado de la T, y no haya sido realizado vaciamiento cervical, siempre y cuando aparezca durante los primeros 12 meses tras el tratamiento y sea diagnosticada radiológica e histológicamente (punción aspiración aguja fina).
- e. Localización de la metástasis oculta. En caso de metástasis cervical diagnosticada tras vaciamiento, tras ganglio centinela o durante el seguimiento (primeros 24 meses), se registrará la localización de la misma, acorde a los niveles cervicales (Figura 23)
- f. Invasión extracapsular en caso de metástasis oculta. (ENE +)

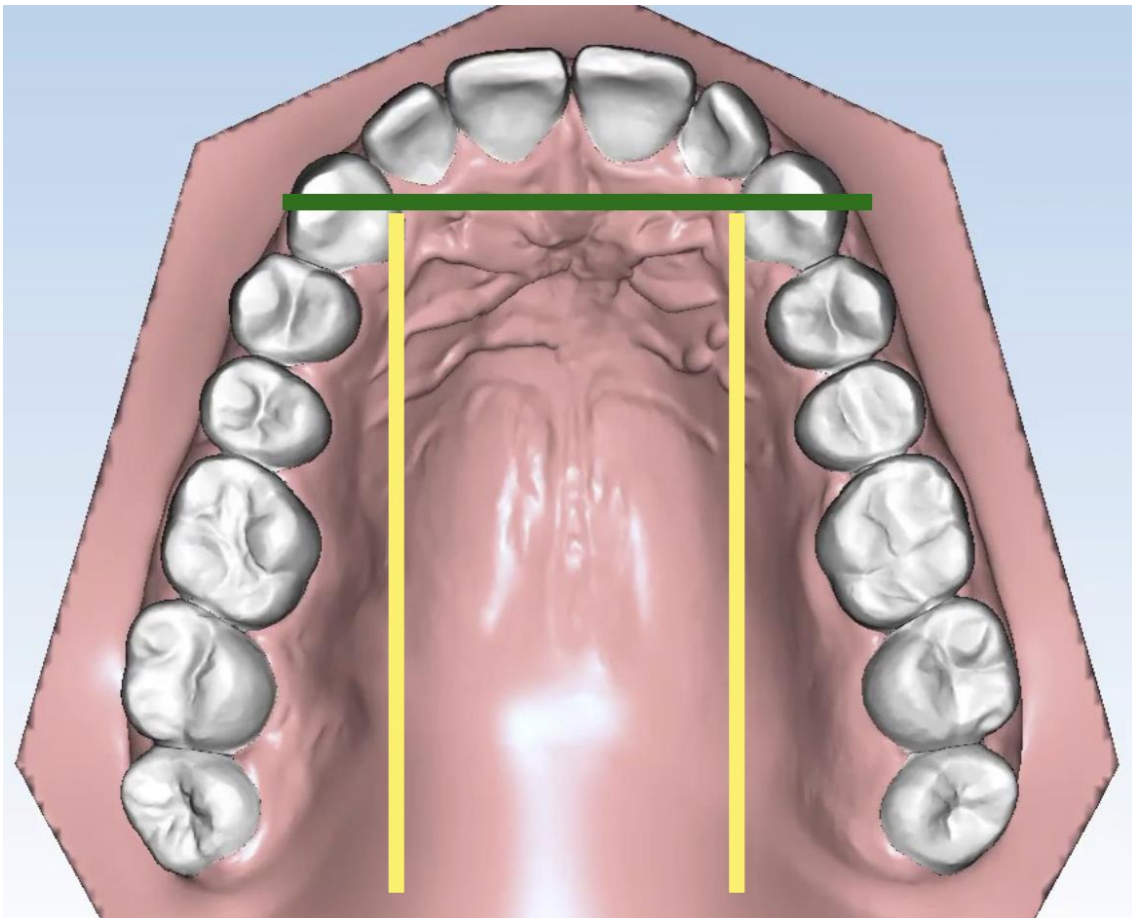


Figura 22. Diferentes posibles localizaciones del tumor en nuestro estudio.

La ubicación del tumor se divide en:

- a) Cresta maxilar: en la imagen, serían los tumores laterales a las líneas amarillas (derecha e izquierda);
- b) Premaxila: en la imagen, tumores anteriores a la línea verde.
- c) Paladar: en la imagen, los tumores posteriores a la línea verde y mediales a la amarilla.

Grupos de ganglios linfáticos del cuello

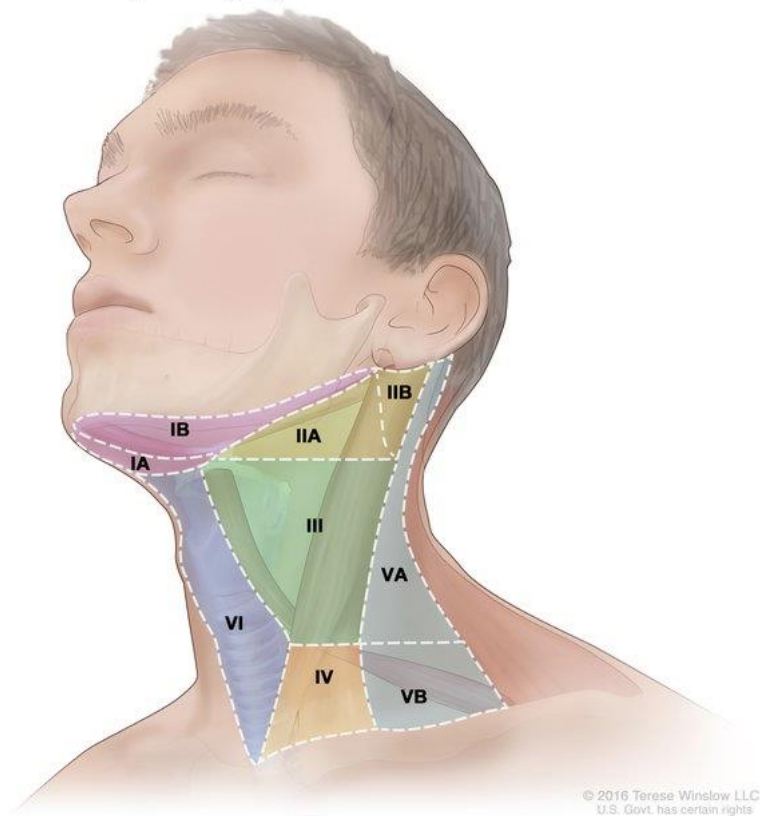


Figura 23. Representación de los grupos de ganglios linfáticos del cuello. Siguiendo esta clasificación se ordenarán las metástasis ocultas descubiertas en nuestro estudio.

5.3.2. Variables accesorias:

- a. DOI
- b. Reconstrucción quirúrgica

5.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico descriptivo es de naturaleza exploratoria. Se tomará un valor p menor o igual a 0,05; este valor denota una diferencia significativa exploratoria.

El IC (Intervalo de confianza) muestra entre qué valores se encuentra el valor real del porcentaje en la población real de referencia.

Para investigar la asociación entre la metástasis oculta (variable dependiente) y los posibles predictores de riesgo (T, ubicación del tumor), se realizarán análisis de regresión logística univariados y multivariados. Los análisis estadísticos se realizarán utilizando SPSS y Windows Excel.

6. RESULTADOS

6.1. Datos demográficos

Se reclutaron un total de 110 pacientes con carcinomas escamosos de maxilar superior entre los años 2009 y 2020. (Las variables y sus resultados se representan en las tablas 2 y 3)

26 pacientes (23,6%) fueron excluidos por iniciar el tratamiento con RT y QT. En 13 pacientes (11,8%) , el tumor de maxilar resultó ser un segundo tumor primario, por lo que fueron excluidos. 5 pacientes (4,5%) fueron excluidos por tratarse de un tumor primario de seno maxilar y no de un carcinoma escamoso de mucosa oral. Finalmente, 30 pacientes (27,3%) fueron excluidos por falta de datos necesarios en la historia clínica. Por consiguiente, la población de estudio resultó ser de 36 pacientes (n=36).

En nuestra serie, los tumores de maxilar superior resultaron más frecuentes en el sexo femenino. De los 36 pacientes, 11 fueron hombres (30,6%; IC 95%, 17,4%-46,7%) y 25 fueron mujeres. (69,4%; IC 95%, 53,3%-46,7%). La mediana de edad al diagnóstico resultó de 75 años, con un rango entre 34 y 92 años.

	Edad	Sexo	Localización Tumor	C TNM	P TNM	MxO	Loc MxO	ENE +	M S e g	Reco	DOI
1	76	M	Premaxia	CT2N0	P T2N2	1	lb D	0	0	Nasogeniano bilateral	6
2	38	H	Cresta alveolar D	CT4N0	P T3N0	0			0	Temporal	12
3	68	H	Cresta alveolar I	CT4N0	P T4N0	0			0	Temporal	8
4	75	M	Cresta alveolar I	CT4N0	PT4N0	0			0	Temporal	11
5	83	M	Cresta alveolar D	CT2N0	P T2N0	0			0	Temporal	3
6	78	M	Paladar	C T4N0	P T4aN3b	1	II	1	0	Temporal	2,3
7	75	M	Cresta alveolar D	CT3N0	PT4N1	1	II	0	0	Temporal	X
8	87	M	Premaxia	C T4 N0	P T4Nx	0			0	NO	X
9	73	M	Cresta alveolar I	C T4N0	P T2N0	0			0	Temporal	X
10	88	H	Cresta alveolar I	CT4N0	P T4 N0	0			0	Temporal	X
11	82	M	Premaxia	C T4N0	P T4aN0	0			0	Nasogeniano Bilateral	X
12	75	M	Cresta alveolar I	C T2N0	P T2Nx	0			0	Bichat	X
13		H	Cresta alveolar I	CT4N0	P T4N0	0			0	Temporal	X
14	79	M	Cresta alveolar D	C T2N0	P T4N0	1	lb D	0	1	Temporal y Bichat	X
15	77	M	Cresta alveolar D	CT4N0	PT4N0	0			0	Temporal	X
16	81	M	Cresta alveolar D	CT4N0	PT4NX	0			0	Temporal +Placa reco orbitaria	X
17	84	M	Cresta alveolar D	CT4N0	PT4N0	0			0	Temporal	X
18	34	M	Cresta alveolar D	CT4N0	Pt4N1	1	II	0	0	ALT	X
19	81	M	Cresta alveolar D	CT2N0	PT3N0	0			0	Temporal	X
20	74	M	Cresta alveolar I	CT4N0	PT3N0	0			0	Temporal	X
21	89	M	Paladar	CT4N0	PT4N1	1	lb	0	0	Temporal	X
22	92	M	Cresta alveolar I	CT1N0	PT1Nx	0			0	Bichat	X
23	67	H	Cresta alveolar I	CT4N0	PT4N2b	1	II, III	0	0	Temporal	X
24	82	H	Paladar	CT2N0	PT3Nx	0			0	Temporal	X
25	43	H	Cresta alveolar I	CT1N0	PT1NxMx	0			0	Locales	X

	Edad	Sexo	Localización Tumor	C TNM	P TNM	Mx O	Loc Mxo	ENE +	M seg	Reco	DOI
26	71	M	Cresta alveolar D	CT4N0	PT4N0	0			0	Temporal	X
27	71	M	Cresta alveolar D	CT1N0	PT1Nx	0			0	X	X
28	69	H	Premaxila	CT3N0	PT4Nx	0			0	Temporal	X
29	82	M	Premaxila	CT1N0	PT4N0	0			0	Temporal	X
30	65	M	Cresta alveolar D	CT3N0	PT3N0	0			0	Temporal	X
31	86	M	Cresta alveolar D	CT4N0	PT4N0	0			0	Temporal + Calota	X
32	60	H	Premaxila	CTisN0	PTis NX	0			0	Injerto paladar	X
33	63	H	Cresta alveolar D	CT4N0	PT4N1	1	Ia D	0	0	Temporal	X
34	71	M	Cresta alveolar D	CT4N0	PT4N0 (GC)	0			0	Temporal	X
35	76	M	Cresta alveolar D	CT4N0	PT4N2 b	1	II, III	0	0	Temporal bilat	X
36	66	H	Cresta alveolar D	CT4N0	PT2N0 (GC)	0			0	Temporal	X

Tablas 2 y 3. Recogida de datos de los pacientes de nuestro estudio: Edad, Sexo, Localización del tumor dentro del maxilar, cTNM (estadio clínico del TNM), pTNM (estadio patológico del TNM), MxO (Metástasis oculta), Loc Mxo (Localización de la metástasis oculta), ENE + (Invasión extracapsular positiva), M seg (Metástasis detectada durante el seguimiento, Reco (Reconstrucción realizada), DOI ("Depth of invasion" profundidad de invasión).

6.2. Datos descriptivos de la muestra de estudio

La localización tumoral más frecuente fue la cresta alveolar, con un total de 26 pacientes (72,2%, IC 95% (56,3%-84,7%)), seguida por la premaxila con 6 pacientes (16,7%, IC 95% (5,5%-27,8%)) y finalmente el paladar duro con 4 pacientes (11,1%; IC 95% (3,9% - 24,3%)). (Figura 24)

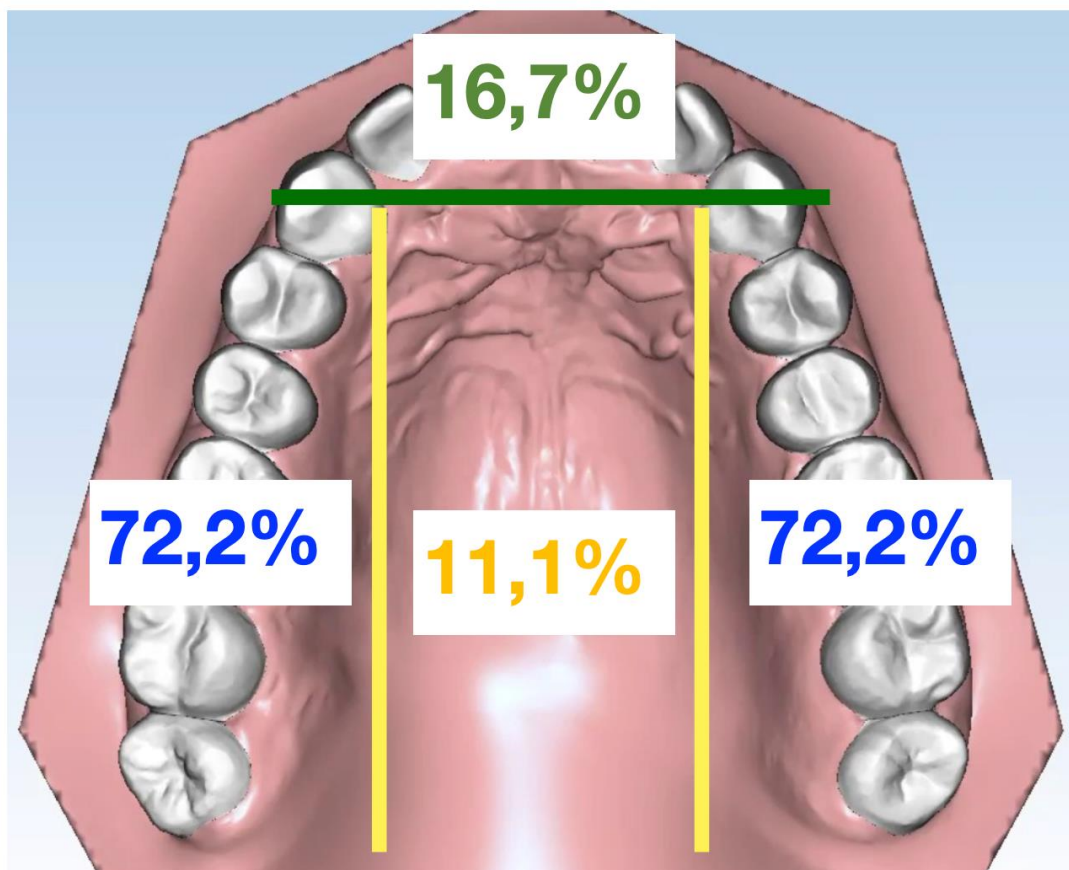


Figura 24. Porcentaje de pacientes según localización tumoral (véase que el 72,2% hace referencia a la suma de la localización de ambas lateralidades).

El estadio (cT) en el momento del diagnóstico más frecuente fue cT4 en 26 pacientes (61,1%, IC 95%, 44,8% - 75,7%), cT2 en 6 pacientes (16,7%, IC 95%, 7,3% - 31,2%), cT1 en 5 pacientes (13,9%, IC 95%, 5,5% - 27,8%) y finalmente cT3 en 3 pacientes (8,3%, IC 95%, 2,4% - 20,6%).

Se hallaron metástasis ocultas en 9 pacientes (25,0%, IC 95%, 13,2% - 40,7%).

La localización de la metástasis cervical oculta más frecuente por nivel fueron los niveles I y II, aunque se han recogido 2 casos de metástasis oculta en nivel III.

Los pacientes que tenían presencia de metástasis en nivel III también tenían una en nivel II.

4 de 9 pacientes presentaron metástasis cervical a nivel de Ib, lo que representó un 44,4% (IC 95%, 17,3% - 74,6%). 3 pacientes presentaron la metástasis a nivel II, lo que representó un 33,3% (IC 95%, 10,4% - 65,2%) y 2 pacientes presentaron metástasis tanto en nivel II como en III, lo que supuso un 22,2% (IC 95%, 4,9% - 54,4%). En total, 5 de los 9 pacientes presentaron metástasis en nivel II (Figura 25).

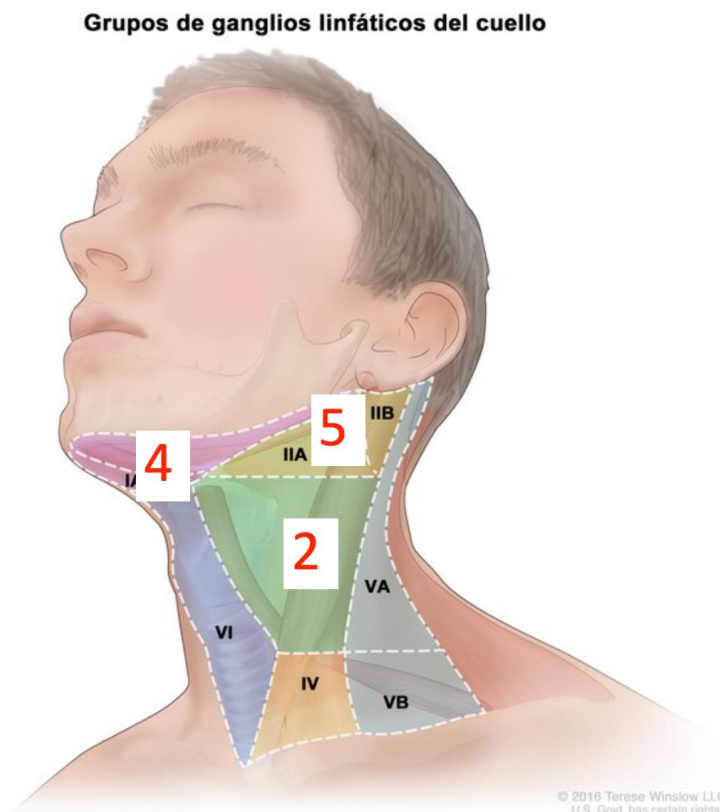


Figura 25. Representación de la localización de las metástasis cervicales ocultas a nivel cervical.

De las 9 metástasis ocultas detectadas en nuestro estudio, solo una (11,1%; IC 95%, 1,2% - 41,4%) fue detectada en el seguimiento de un paciente en el que se escogió la conducta terapéutica de “wait and see”; el resto fueron detectadas en el vaciamiento supraomohioideo (una de ellas en un ganglio centinela que finalmente se completó con vaciamiento supraomohioideo).

La presencia de ENE+ se midió en los pacientes con metástasis cervical oculta, y resultó positiva en tan solo uno de los 9 pacientes (11,1%; IC 95%, 1,2% - 41,4%).

Al estratificar la metástasis oculta por estadios de la T, se obtuvieron 0 pacientes en T1 (0%), 2 de 6 pacientes en T2 (33,3%), 1 de 3 en T3 (33,3%) y 6 de 22 en T4 (27,3%) (Tabla 4).

Tabla cruzada T - Metástasis oculta				
		Metástasis oculta		
		No	Si	
T	T1	Recuento	5	0
		% dentro de T	100,0 %	0,0 %
	T2	Recuento	4	2
		% dentro de T	66,7 %	33,3 %
	T3	Recuento	2	1
		% dentro de T	66,7 %	33,3 %
	T4	Recuento	16	6
		% dentro de T	72,7 %	27,3 %
	Total	Recuento	27	9
		% dentro de T	75,0 %	25,0 %

Tabla 4. Porcentaje de metástasis oculta estratificado por la T del TNM.

Al estratificar la presencia de metástasis oculta según la localización del primario (T), encontramos que un 23,1% de los pacientes con tumor localizado en la cresta alveolar presentó metástasis oculta; un 16% de los pacientes con tumor localizado en la premaxilar presentó metástasis oculta; y un 50% de los pacientes con tumor localizado en el paladar presentó metástasis oculta. (Tabla 5)

Tabla cruzada Metástasis oculta*Localización tumor						
			Localización tumor			Total
			Cresta alveolar	Paladar	Premaxila	
Metástasis oculta	No	Recuento	21 _a	2 _a	5 _a	27
		% dentro de Localización tumor	76,9 %	50,0 %	83,3 %	75,0 %
	Sí	Recuento	6 _a	2 _a	1 _a	9
		% dentro de Localización tumor	23,1 %	50,0 %	16,7 %	25,0 %
Total		Recuento	26	4	6	36
		% dentro de Localización tumor	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabla 5. Estratificación de las metástasis ocultas según localización del tumor primario en el maxilar superior.

6.3. Datos descriptivos complementarios

El DOI fue medido desde 2018, y tan sólo disponemos de datos sobre esta variable en 6 pacientes. Se mide en mm y es variable cuantitativa con mediana de 7 mm y rango entre 2,3 y 12 mm. (Tabla 6)

	n	Media (DE ¹)	Mediana (RIQ ²)	Rango
DOI	6	7,1 (4,0)	7,0 (3,0 – 11,0)	2,3 – 12

Tabla 6. Media, mediana y rango del DOI

De los 36 pacientes, 27 fueron reconstruidos con el músculo temporal, 1 paciente fue reconstruido con microcirugía y colgajo muslo anterolateral, 2 no requirieron reconstrucción y 6 se reconstruyeron con colgajos locales intraorales.

Presentamos los resultados del análisis descriptivo: (Tabla 7 y 8)

		n	% (IC 95%)
Sexo	H	11	30,6% (17,4% - 46,7%)
	M	25	69,4% (53,3% - 82,6%)
T	T1	5	13,9% (5,5% - 27,8%)
	T2	6	16,7% (7,3% - 31,2%)
	T3	3	8,3% (2,4% - 20,6%)
	T4	22	61,1% (44,8% - 75,7%)
T (2 grupos)	T1 - T2	11	30,6% (17,4% - 46,7%)
	T3 - T4	25	69,4% (53,3% - 82,6%)
Localización tumor	Cresta alveolar	26	72,2% (56,3% - 84,7%)
	Paladar	4	11,1% (3,9% - 24,3%)
	Premaxila	6	16,7% (7,3% - 31,2%)
Metástasis oculta	No	27	75,0% (59,3% - 86,8%)
	Si	9	25,0% (13,2% - 40,7%)
MO detectada en seguimiento	No	35	97,2% (87,7% - 99,7%)
	Si	1	2,8% (0,3% - 12,3%)
Localización MTX Oculta (3 grupos)	I	4	44,4% (17,3% - 74,6%)
	II	3	33,3% (10,4% - 65,2%)
	II, III	2	22,2% (4,9% - 54,4%)
ENE+	No	8	88,9% (58,6% - 98,8%)
	Si	1	11,1% (1,2% - 41,4%)

Tabla 7. Agrupación de variables cualitativas.

	n	Media (DE ¹)	Mediana (RIQ ²)	Rango
Edad	35	73,2 (13,3)	75,0 (68,0 - 82,0)	34 - 92
DOI	6	7,1 (4,0)	7,0 (3,0 - 11,0)	2,3 - 12

Tabla 8. Agrupación de variable cuantitativas.

6.4. Análisis estadístico

Del análisis descriptivo obtenemos unos porcentajes de metástasis oculta global y estratificada por estadios de la T, que es uno de los objetivos principales de nuestro estudio.

1. El porcentaje de metástasis oculta global resultó de un 25% con un IC al 95% de (13,2%, 40,7%). El intervalo incluye el porcentaje que representa la hipótesis nula, por lo que no es significativo por déficit de tamaño muestral.

2. Al estratificar por estadios de la “T” obtenemos un 0% de metástasis ocultas para T1 (IC no se puede calcular). Se obtiene para T2 un 33,3% (2/6) con IC al 95% de (7,7%, 71,4%), para T3 un 33,3% (1/3) con IC al 95% de (3,9%, 82,3%) y para T4 un 27,3% (6/22) con IC al 95% de (12,3%, 47,8%).

	Metástasis oculta			
	Si			
	Recuento	% del N de fila	95,0% CL inferior para % de N filas	95,0% CL superior para % de N filas
T1	0	0,0 %		
T2	2	33,3 %	7,7 %	71,4 %
T3	1	33,3 %	3,9 %	82,3 %
T4	6	27,3 %	12,3 %	47,8 %

Tabla 9. Estratificación de la metástasis oculta por estadios de la “T”.

Ante los resultados obtenidos, se evidencia un déficit de tamaño muestral; por este motivo, decidimos realizar un cálculo del tamaño muestral necesario para poder obtener resultados estadísticamente significativos en el subgrupo T4. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Aceptando un riesgo alfa de 0.95 para una precisión de ± 0.07 unidades en un contraste bilateral para una proporción estimada de 0.27, se precisa una muestra aleatoria poblacional de 155 sujetos.

Aceptando un riesgo alfa de 0.95 para una precisión de ± 0.13 unidades en un contraste bilateral para una proporción estimada de 0.33, se precisa una muestra aleatoria poblacional de 51 sujetos.

De forma que necesitaríamos aproximadamente entre 50 y 150 sujetos más por cada grupo de la T para obtener resultados significativos y trasladables a nuestra población de estudio.

3. Para investigar la asociación entre la metástasis oculta (variable dependiente) y el posible predictor de riesgo T (variable independiente) se realiza un análisis de regresión logística.

Debido al pequeño tamaño de la muestra, decidimos agrupar los diferentes estadios; Grupo 1(T1-T2) estadios iniciales y Grupo 2 (T3-T4) estadios avanzados. (Tabla 10)

Tabla cruzada T (2 grupos)*Metástasis oculta				
Recuento				
		Metástasis oculta		Total
		No	Si	
T (2 grupos)	T1 - T2	9	2	11
	T3 - T4	18	7	25
Total		27	9	36

Tabla 10: tabla con los grupos T1-T2 y T3-T4

MODELO REGRESIÓN LOGÍSTICA									
Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B) - OR	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	T (2 grupos)(Ref: T1 - T2)	0,560	0,900	0,387	1	0,534	1,750	0,300	10,207
	Constante	-1,504	0,782	3,702	1	0,054	0,222		

Tabla 11: Modelo de regresión logística

Como resultado de este análisis se concluye que los tumores de maxilar superior en estadios avanzados, T3 y T4, poseen una predictibilidad de metástasis cervical oculta alta, que alcanza el 25% respecto de los tumores en estadios iniciales agrupados en T1 y T2, que es del 11%. Los resultados se describen en la Tabla 11.

Obtenemos una Odds ratio de 1,75, razonablemente alto, lo que supondría un aumento del riesgo de sufrir metástasis ocultas de un 75% (75% que excede el 100%), y más si se pertenece al grupo 2 (estadio avanzado T3 y T4) que al grupo 1 (estadio inicial T1 y T2). Se trata de un resultado bastante razonable y compatible con la evidencia científica y clínica, pero no es estadísticamente significativo. Los resultados no resultan estadísticamente significativos ($p \geq 0,534$).

Los resultados evidencian la necesidad de un aumento en el tamaño de la muestra para que sean significativos desde el punto de vista estadístico. Por ello, calculamos el tamaño de la muestra necesario para que el Odds ratio fuese significativo, lo que representaría que el intervalo de confianza excluyese el 1.

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 178 casos y 534 controles para detectar una odds ratio mínima de 1.75. Se asume que la tasa de expuestos en el grupo control será del 0.666. Se

ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%, y para ello se ha utilizado la aproximación de Poisson.

4. Con el objetivo de analizar el grado de significación estadística en el porcentaje de metástasis oculta dividida por localización del primario (cresta maxilar, premaxila, y paladar duro), se realiza un Test exacto de Fisher sobre los datos cruzados obtenidos en la muestra (Tabla 12).

Se obtuvo una “p” de 0,065, cercana a la significancia. No obstante, clínicamente estos datos parecen adaptados a nivel de la cresta maxilar (23% de metástasis oculta) y la premaxila (16,7%); sin embargo, el porcentaje de metástasis oculta obtenido en paladar duro resulta clínicamente superior a lo esperable. La justificación principal es la falta de tamaño muestral en este subgrupo en concreto.

Tabla cruzada Metástasis oculta*Localización tumor							
			Localización tumor			Total	p global (Test exacto de Fisher)
			Cresta alveolar	Paladar	Premaxila		
Metástasis oculta	No	Recuento	21 _a	1 _a	5 _a	27	0,065
		% dentro de Localización tumor	76,9 %	50,0 %	83,3 %	75,0 %	
	Sí	Recuento	5 _a	3 _a	1 _a	9	
		% dentro de Localización tumor	23,1 %	50,0 %	16,7 %	25,0 %	
Total		Recuento	26	4	6	36	
		% dentro de Localización tumor	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Localización tumor categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.							

Tabla 12. Datos de localización del tumor primario, cruzados con los de la variable metástasis oculta.

6.5. Conclusiones y limitaciones del estudio estadístico

1. Obtenemos en nuestro estudio un porcentaje de metástasis oculta global del 25%. Al estratificar según la T, se obtiene un 32% en T2 y T3 y un 27% en T4. Debido a un déficit de tamaño muestral, no puede concluirse de manera estadísticamente significativa que el porcentaje de metástasis ocultas en los tumores de maxilar superior sea superior al 20% en T3 y T4, que era el objetivo principal de nuestro estudio. El análisis estadístico demuestra la necesidad de un aumento de la muestra en unos 50-150 sujetos por subgrupo.

2. Entre los objetivos secundarios de nuestro estudio se incluía valorar la “T” como factor predictor de metástasis oculta en estadios T3 y T4 de maxilar superior. Al igual que en el caso anterior, obtuvimos resultados clínicamente significativos con una OR (Odds Ratio) de 1,75; sin embargo, un valor de significancia “p” de 0,534 hizo evidente la necesidad de aumento de tamaño muestral en aproximadamente 178 (pacientes con T3 y T4) y 534 en los pacientes (con T1 y T2).

Se realizó un análisis descriptivo del porcentaje de metástasis oculta en las diferentes localizaciones del maxilar superior (cresta maxilar, paladar duro y premaxila); exceptuando el subgrupo de paladar, para el cual se obtiene un porcentaje que parece sobreestimar la realidad clínica, el resto están dentro de los parámetros esperados. En este caso la significancia estadística resultó de “p”: 0,065; un valor insuficiente aunque cercano a la significación.

Probablemente la causa sea la insuficiente muestra de tumores en el subgrupo “paladar duro”. En este caso podría resultar de un sesgo de selección de pacientes, ya que se descartaron aquellos casos donde no fuera evidente que el tumor se limitaba al paladar duro al diagnóstico.

Otra de las limitaciones resulta del hecho que el tamaño muestral dentro de los diferentes subgrupos está dividido de forma heterogénea. Tenemos un “n” elevada en casos de T4, mientras que en el resto de estadios la n es notablemente más baja. Esto se debe a que, entre otras cosas, el diagnóstico de

la variable T3 es difícil, y además el estadio al diagnóstico de este tipo de tumores suele ser avanzado, por lo que tendremos una muestra significativamente menor de estadios tempranos.

Como podemos ver, el problema principal que presentó nuestro estudio monocéntrico fue la pequeña “n” de la que dispusimos; a pesar de todo, es similar al tamaño que presentan otras series publicadas por diferentes grupos de investigación en la literatura.

Paralelamente a la realización de nuestro estudio monocéntrico, se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de la literatura para obtener un contexto bibliográfico de nuestros resultados. Este estudio fue publicado en una revista internacional y se resume y referencia en la discusión.

7. DISCUSIÓN

7.1. Situación actual y estudio retrospectivo

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello es el sexto tumor maligno más común en todo el mundo, y representa aproximadamente el 5% de todos los tumores malignos.(65) Entre los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, el carcinoma escamoso del maxilar (ubicado en el paladar duro, el alvéolo maxilar y la encía maxilar) es relativamente raro, y representa sólo entre el 0,5% y el 5% de todos los casos.(66, 67,68) Por lo tanto, los estudios sobre el manejo terapéutico de pacientes con carcinoma escamoso del maxilar suelen ser retrospectivos o se basan en muestras pequeñas, lo que aumenta el riesgo de sesgo y de resultados no significativos. (69)

Está ampliamente aceptado que la extensión de la enfermedad en la localización del tumor primario y la presencia de metástasis ganglionares cervicales locorreionales influyen en el pronóstico de los cánceres de cabeza y cuello (70,71,72,73,74). De hecho, las tasas de supervivencia a 5 años disminuyen del 80% para tumores pequeños con ganglios del cuello libres de metástasis al 40% si se producen metástasis a nivel cervical. (75)

Durante mucho tiempo, el carcinoma escamoso de maxilar ha sido considerado un tumor maligno con bajo riesgo de afectar el cuello (76,77,78,79), por lo que diferentes autores postularon que la realización de un vaciamiento ganglionar cervical (VSOH) podría no ser necesario en estos casos. (80, 115). Sin embargo, cada vez se publican más series que muestran una incidencia de metástasis cervicales ocultas superior al 20% en estos tumores (81,82).

El porcentaje de metástasis ocultas en las que se recomienda el VSOH fue descrito en 1994 por Weiss et al. (55) como superior al 20% para el cáncer de cavidad oral y de orofaringe. En estos casos, el VSOH demuestra una mejoría en el control regional y en la supervivencia global y específica de la enfermedad.

A pesar de que en las guías actuales se menciona la menor capacidad de metástasis cervical de los tumores de maxilar, los algoritmos de decisiones según estadiaje recomiendan el VSOH en los tumores T3 y T4a, y según características clínicas en T1 y T2, siendo una opción también la técnica del

ganglio centinela. Existen autores que recomiendan el VSOH en estadios iguales o superiores a T2. (83,84).

En este contexto de controversia en el manejo cervical de los tumores de maxilar, se decide realizar en nuestro centro un estudio retrospectivo en el que se revisan los pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona entre los años 2009 y 2020, con carcinoma escamoso de maxilar superior. En nuestro estudio, se obtuvo una n igual a 36, que estaba en concordancia con los estudios y publicaciones de otros centros y grupos quirúrgicos similares (85).

Todos los pacientes pasaron por un Comité de Tumores de Cabeza y Cuello, que seguía de forma estricta las indicaciones de las guías clínicas de la NCCN y tenía en cuenta las recomendaciones de la AJCC.

Se estudiaron las siguientes variables: edad, sexo, localización del tumor primario, cTNM, presencia de metástasis oculta, localización de metástasis oculta, presencia ENE +, metástasis oculta diagnosticada durante el seguimiento, tipo de reconstrucción facial realizada y DOI.

El DOI es una variable de la cual solo obtuvimos datos desde 2018, cuando empezó a recogerse en los informes de Anatomía Patológica de nuestro centro. En aquel momento, las guías NCCN más actualizadas eran las diciembre de 2017, y recomendaban el VSOH o la técnica del ganglio centinela incluso desde estadios tempranos (T1-T2) guiándose por el “grosor tumoral”, y en cuanto a la decisión de si era bilateral o no en función de la localización del primario respecto de la línea media.

Las guías clínicas actuales son del año 2023, y tienen en consideración el DOI, estudios de imagen y localización del tumor de cara a la realización de VSOH en estadios tempranos.

El número de pacientes con metástasis oculta global fueron 9, y un porcentaje del 25,0% (13,2% - 40,7%). Si lo estratificamos por estadio de la T, las metástasis ocultas se distribuyeron de la siguiente forma: 0 pacientes en T1 (0%), 2 de 6 pacientes en T2 (33,3%), 1 de 3 en T3 (33,3%) y 6 de 22 en T4 (27,3%). Estos resultados suponen un porcentaje bastante similar a los obtenidos en la literatura reciente (7).

4 de 9 pacientes presentaron metástasis cervical a nivel de Ib, lo que supuso un 44,4% (17,3% - 74,6%). 3 pacientes presentaron la metástasis a nivel II, lo que representó un 33,3% (10,4% - 65,2%), y 2 pacientes presentaron metástasis tanto en nivel II como en III; lo que representó un 22,2% (4,9% - 54,4%). Como puede observarse, se obtienen unos rangos muy amplios. De las metástasis ocultas encontradas, solo 1 caso presentó ENE +, y solo 1 se encontró durante el seguimiento.

En nuestro análisis de regresión logística se obtuvieron datos que asocian el estadio de la T a la presencia de metástasis oculta; sin embargo, la p resultó de 0,54. Esto supone que, aunque nuestra observación coincide con las hipótesis a demostrar y con lo esperable desde el punto de vista científico, no es estadísticamente significativo.

La limitación principal de nuestro estudio fue el déficit en el tamaño muestral. Otra de las limitaciones resulta del hecho que el tamaño muestral se distribuye de forma heterogénea dentro de los diferentes subgrupos de tumores. Tenemos un n elevada en casos de T4, mientras que en el resto de estadios la n es notablemente más baja. Esto se debe a que, entre otras cosas, el diagnóstico de la variable T3 es difícil, y además el estadio al diagnóstico de este tipo de tumores suele ser avanzado, por lo que tendremos una muestra significativamente menor de estadios tempranos.

La diferenciación radiológica entre tumores T3 y T4 consiste en la identificación de erosión de la cortical y la infiltración ósea franca. Para el diagnóstico diferencial generalmente se usa el TC o la RMN; el primero es más útil en la diferenciación de la infiltración. (85)

Es conocido que la morfología de la mandíbula y la del maxilar son diferentes, ya que la mandíbula es un hueso impar y con una cortical densa y una gran medular por debajo del hueso alveolar. En cambio, el maxilar es un hueso par constituido fundamentalmente por una cortical fina por debajo del hueso alveolar.(86) Por este motivo resulta muy difícil el diagnóstico de un tumor maxilar en estadio T3.

7.2. Resumen de la revisión sistemática y metanálisis de la literatura

De forma previa a la realización del estudio, realizamos una revisión sistemática y metaanálisis de la literatura para valorar el estado actual de la controversia sobre el porcentaje de metástasis ocultas en el carcinoma maxilar y su manejo. Esta revisión fue publicada en la revista Head and Neck en el año 2022(87), y se indexa en Anexos.

Los resultados obtenidos en nuestro centro y los obtenidos en la revisión sistemática y metaanálisis fueron presentados en dos congresos científicos como comunicación oral; también se indexan en Anexos.

A continuación se presenta un resumen de la revisión sistemática y metanaálisis publicado:

Se realizó una revisión sistemática y meetaanálisis siguiendo la declaración “PRISMA” y los criterios de “Cochrane Prognosis Methods Group” y “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”.

Se inició la investigación en 3 pasos, revisando la literatura científica entre 2000 y 2020 en los idiomas inglés y español.

Partimos de más de 2500 artículos, de los cuales 27 fueron finalmente incluidos en nuestro estudio. En el primer paso, se realizó una búsqueda en PubMed de las siguientes palabras clave: “maxilla” Y “squamous cell carcinoma,” “maxilla” Y “cervical metastases”; “maxilla” Y “elective neck dissection,” “maxilla” Y “lymph node metastases”; “maxillary” Y “squamous cell carcinoma,” “maxillary” Y “cervical metastases”; “maxillary” Y “elective neck dissection,” “maxillary” Y “lymph node metastases.”

Cada miembro del equipo examinó los artículos para comprobar que efectivamente determinaban la incidencia de metástasis cervical oculta en tumores de maxilar superior.

En el segundo paso, los miembros del equipo de estudio leyeron el resumen de los artículos elegidos para determinar si incluirlos en la revisión. Basamos

nuestra decisión en la presencia de la siguiente información: (1) ubicación del tumor (maxilar superior); (2) sistema de estadificación tumoral (TNM); y (3) presencia de porcentajes de metástasis oculta.

En el tercer paso, se leyeron los artículos para completar nuestra base de datos. Los criterios de inclusión definitivos fueron aquellos artículos que seleccionaron pacientes con las siguientes características:

- (1) Tumores confirmados como carcinoma escamoso de maxilar superior (excluyendo primarios de seno que infiltran).
- (2) Estadificación del tumor definida según la clasificación TNM.
- (3) Uso de diferentes métodos de diagnóstico para identificar pacientes con cuello afectado (cN1) antes de la cirugía.
- (4) El tratamiento inicial del tumor fue quirúrgico (el tratamiento inicial con radioterapia y/o quimioterapia fue criterio de exclusión).

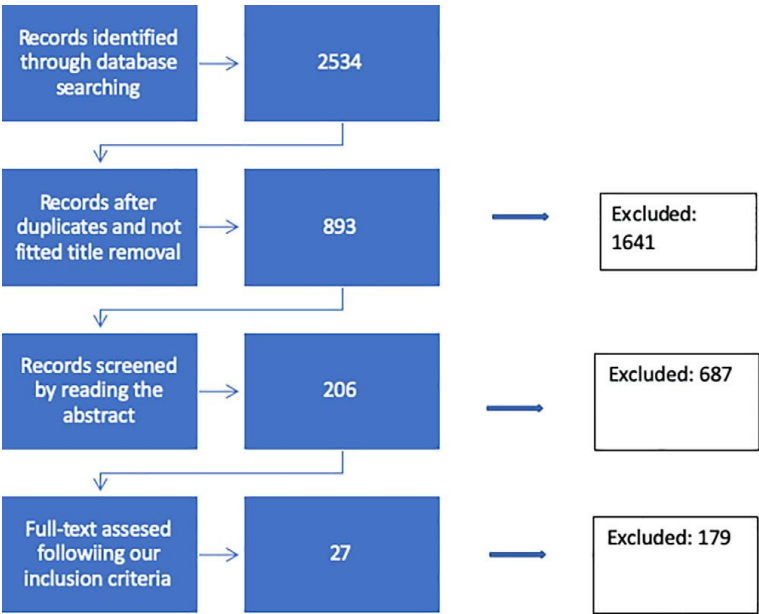


Tabla 13. Resumen del modelo de 3 pasos.

Se obtuvieron finalmente 27 artículos, que se ordenan en la siguiente tabla reflejando las variables metástasis oculta global y metástasis cervical global:

Autores	Casos	(c y p) N+	cN0	pN+ si cN0	Porcentaje de metástasis global (pN+)	porcentaje de metástasis oculta(pN+ as compared to cN0)
Moratin (88)	29	13	-	-	45%	-
Obayemi (89)	422	-	422	59	-	14%
Qu (90)	107	-	107	30	-	28%
Moratin (69)	68	24	-	-	35.3%	-
Park (91)	35	-	35	6	-	17.1%
Deneuve (57)	72	32	56	13	44.4%	23.2%
Os (92)	114	40	100	26	35%	26%
Givi (64)	42	-	42	12	-	29%
Joosten (93)	77	-	77	11	-	14.3%
Berger (8)	171	75	-	-	44%	-
Yang (79)	62	29	51	14	47%	27.4%

Philip (84)	39	18	25	8	46%	32%
Feng (94)	129	-	129	31	-	24%
Sagheb (68)	135	64	95	12	47%	13%
Eskander (78)	97	40	69	17	41.2%	25%
Dalal (95)	30	-	23	8	-	34.8%
Beltramini (81)	65	-	57	6	-	11%
Montes (76)	131	41	109	19	31.3%	17.4%
Poeschl (96)	74	-	74	13	-	17,5%
Nicolai (97)	55	-	50	7	-	14%
Lubek (98)	37	-	35	4	-	11.4%
Morris (83)	139	43	127	34	31%	26.8%
Valentini (99)	19	-	18	1	-	6%
Mourouzis (100)	17	6	13	2	35.3%	15%

Kruse (101)	30	11	26	7	37%	27%
Montes (102)	14	6	11	3	43%	27.3%
Simental (56)	26	9	24	7	35%	29%

Tabla 14. Resultados de metástasis oculta global obtenidos en la revisión sistemática.

Los datos obtenidos de la revisión sistemática permitieron obtener los porcentajes de metástasis ocultas estratificados por la T en aquellos artículos que aportaran esta información. La siguiente tabla muestra los resultados:

	Incidencia de pN+ en cN0 (tras VSOH o recurrencia), clasificados por estadio de la T (Metástasis cervical oculta)			
Autores	pT1	pT2	pT3	pT4
Obayemi (89)	7/75 (9.3%)	21/137 (15.3%)	4/30 (13.3%)	27/180 (15%)
Qu (90)	1/14 (7.1%)	6/40 (15%)	10/24 (41.7%)	13/29 (44.8%)
Park (91)	T1/T2 3/23 (13%)		T3/T4 7/44 (15.9%)	
Givi (64)	2/8 (25%)	4/19 (21%)	2/3 (67%)	4/12 (33%)
Joosten (93)	0/19 (0%)	3/22 (13.6%)	1/7 (14.3%)	7/29 (24.1%)
Yang (79)	1/7 (14.3%)	6/19 (31.6%)	3/15 (20%)	4/10 (40%)

Philip ⁽⁸⁴⁾	0/5 (0%)	0/4 (0%)	0/0	7/12 (58.3%)
Feng ⁽⁹⁴⁾	4/27 (14.8%)	7/39 (17.9%)	6/31 (19.35%)	15/42 (35.7%)
Dalal ⁽⁹⁵⁾	0/1 (0%)	0/2 (0%)	0/0	8/18 (44.4%)
Poeschl ⁽⁹⁶⁾	0/10 (0%)	0/11 (0%)	1/9 (11.1%)	15/43 (34.9%)
Total	18/189 (9.5%)	50/316 (15.8%)	34/163 (20.9%)	107/419 (25.5%)

Tabla 15. Metástasis oculta según estadio de la T.

Un miembro del equipo recopiló los datos y los incluyó en una base de datos de Microsoft Excel. Después de que el segundo revisor comprobara que los datos extraídos no presentaban omisiones o inexactitudes, el análisis de los datos fue realizado por el equipo de Bioestadística del VHIR (“Vall d’Hebron Institut de Recerca”) (Centro de Investigación Vall Hebrón).

Se utilizó el software Metaprop Stata 15 para realizar el metanálisis.

Se obtiene una agrupación de los datos de los diferentes estudios en un diagrama de bosque. Finalmente, cuantificamos la heterogeneidad de los resultados de los artículos incluidos mediante el uso de la medida I².

A continuación, presentamos los diagramas de bosque (Figuras 26-31) para el porcentaje de metástasis oculta global, el porcentaje de metástasis cervical global (oculta y al diagnóstico) y los de cada estadio de la T, donde se representa el porcentaje de metástasis cervical oculta obtenida en cada uno de ellos.

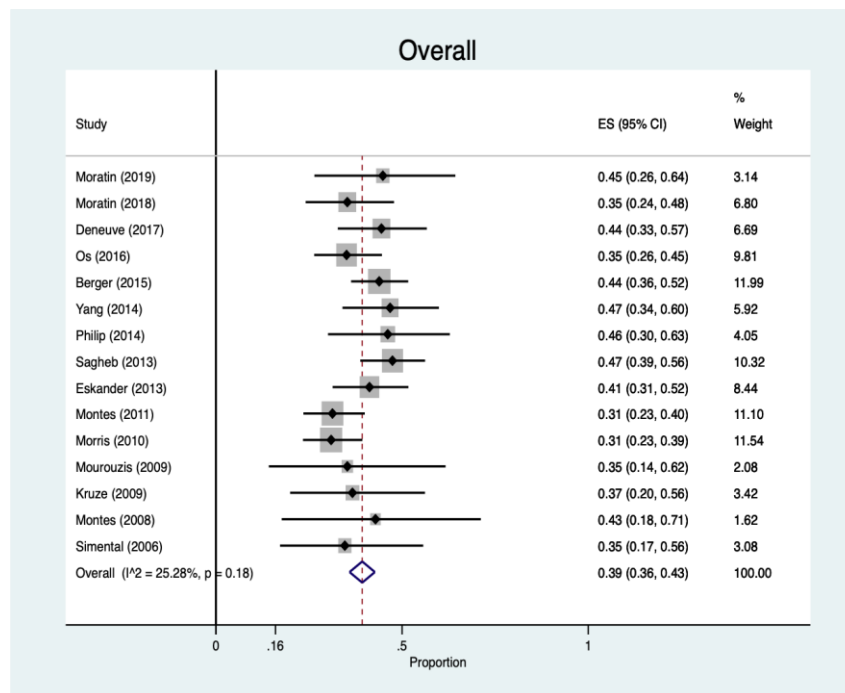


Figura 26. Diagrama de bosque con los resultados de metástasis global.

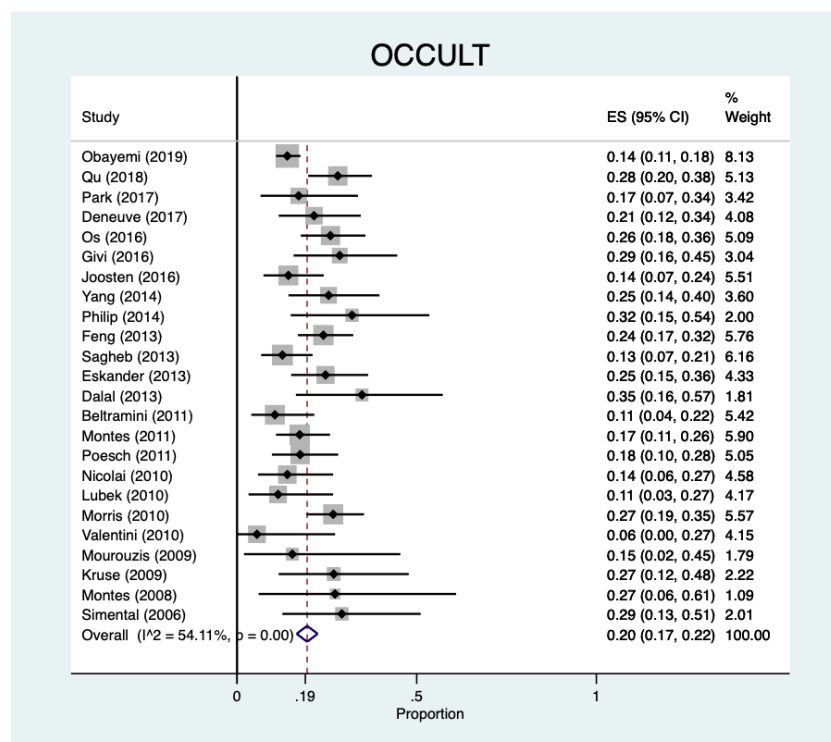


Figura 27. Diagrama de bosque de la tasa de metástasis oculta global

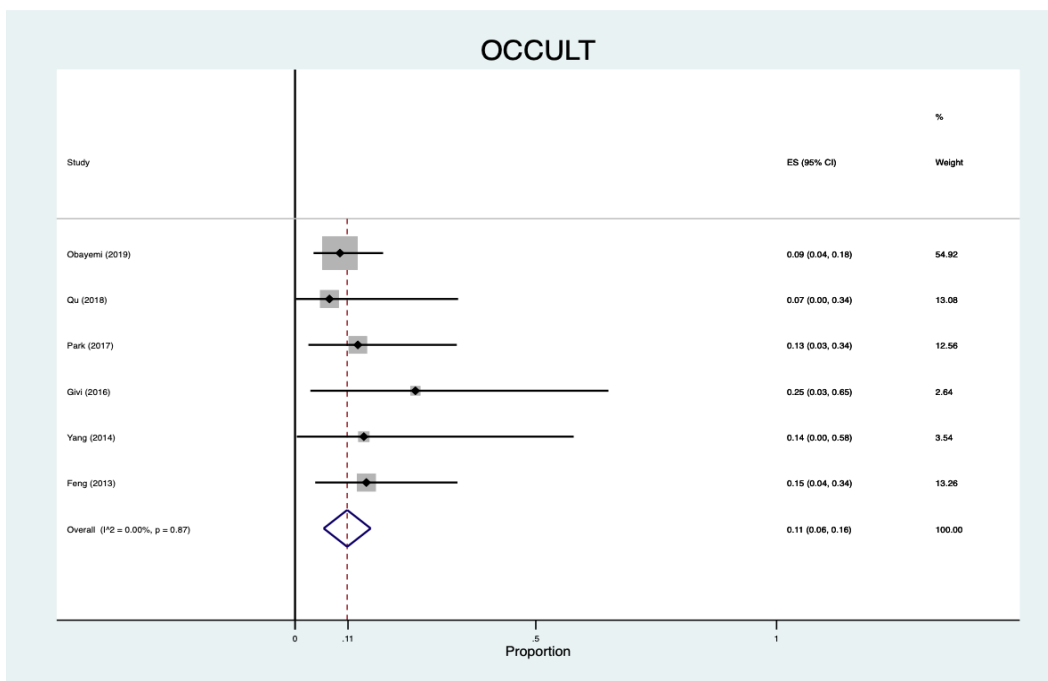


Figura 28. Diagrama de bosque de la tasa de metástasis oculta en estadio T1.

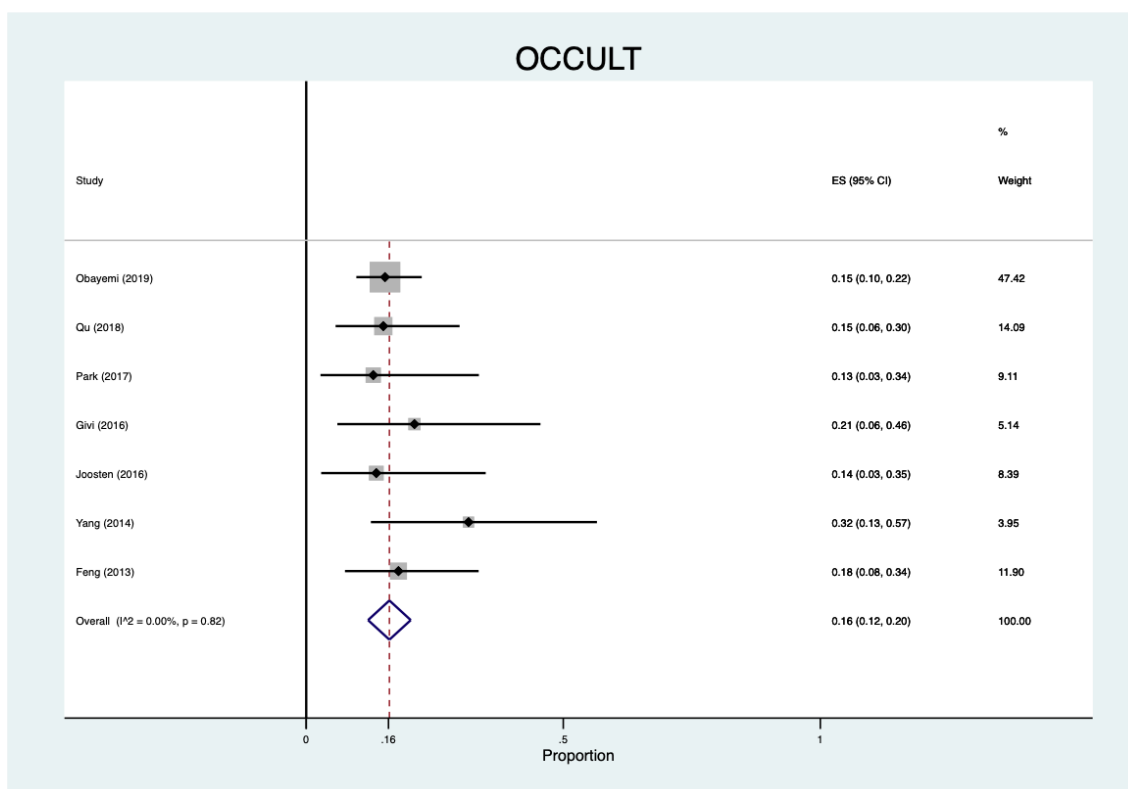


Figura 29. Diagrama de bosque de la tasa de metástasis oculta en estadio T2

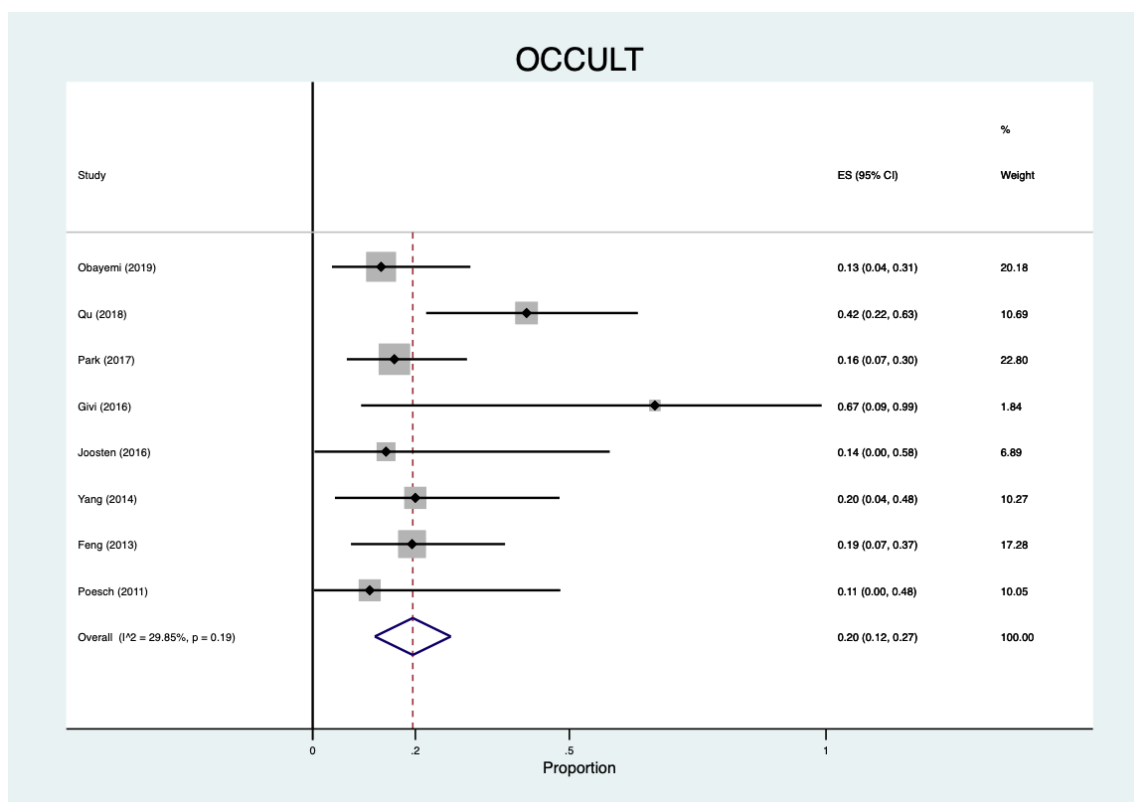


Figura 30. Diagrama de bosque de la tasa de metástasis oculta en estadio T3

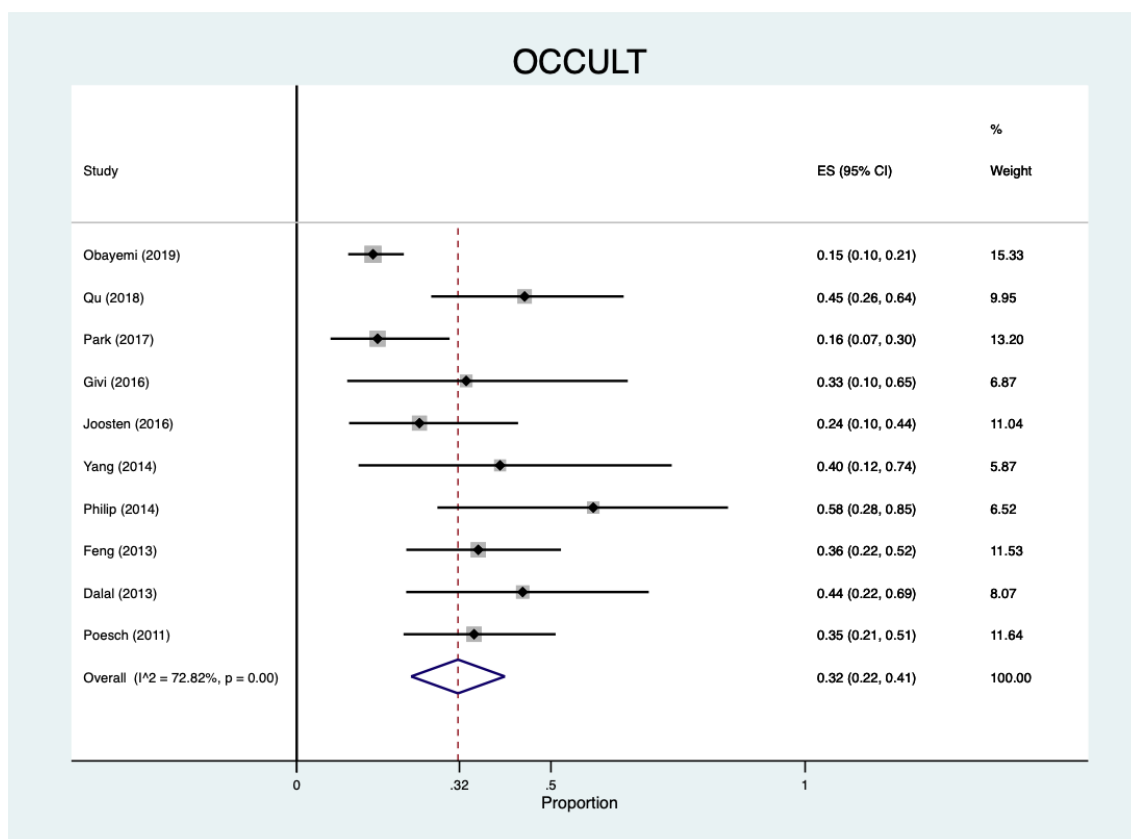


Figura 31. Diagrama de bosque de la tasa de metástasis oculta en estadio T4.

Como muestran nuestros resultados, el porcentaje de metástasis oculta global es del 20%. Además, los porcentajes de metástasis oculta en T3 y T4 son respectivamente del 19% y el 32%. Tomando en cuenta la indicación establecida por Weiss et al. en 1994 (55), aconsejamos realizar una VSOH en el carcinoma escamoso de maxilar cN0 T3 y T4.

Los tumores T1 mostraron una tasa de metástasis oculta del 11%, y los tumores T2 del 16%, ninguna de ambas suficiente para que sea imprescindible la realización de VSOH electivo. Sin embargo, no se trata de valores desdeñables, y deben tenerse en cuenta para otros procedimientos diagnósticos como la técnica del ganglio centinela.

7.3. Discusión de los resultados de ambos estudios

La AJCC y la NCCN sugieren que las metástasis cervicales de los carcinomas escamosos de cavidad oral siguen la teoría de la cascada: los ganglios linfáticos cercanos a la localización del primario suelen resultar afectados antes que los que se sitúan a mayor distancia. Se ha demostrado que las células tumorales invaden los vasos linfáticos, proliferan en los ganglios linfáticos y se expanden desde cadenas linfáticas cercanas a las cadenas linfáticas distales. Existen dos caminos principales para que un tumor de la cavidad oral metastatice a las cadenas ganglionares cervicales. Cuando el tumor se localiza en la encía del maxilar superior, las células tumorales suelen metastatizar a través de la cadena gingivobucal, localizada posterior al canino para llegar a los diferentes ganglios cervicales, especialmente la zona submandibular (Ib). Sin embargo, cuando el tumor primario se localiza en el paladar duro, las células tumorales pueden llegar al cuello a través de la vía parafaríngea, y pueden alcanzar regiones retrofaríngeas. (50)

En nuestro estudio monocéntrico no se encontró ninguna metástasis a este nivel (retrofaríngeas o parafaríngeas); sin embargo, el grupo de Boeve et al. presentan un porcentaje del 73% de pacientes con drenaje a los niveles I a III exclusivamente. Detectan también un 18% de pacientes con posibilidad de drenaje a espacio parafaríngeo, por lo que consideran una buena opción el ganglio centinela como una técnica de apoyo en aquellos casos en que no esté clara la indicación de vaciamiento supraomohioideo electivo en casos cN0 de maxilar superior. (17)

Con la información obtenida en nuestra revisión sistemática, no se realizó un metanálisis sobre la localización de metástasis global y oculta debido a la gran heterogeneidad en la recopilación de datos. En este caso, se realiza una revisión cualitativa de los datos obtenidos: 5 artículos de nuestra revisión proporcionan información sobre el nivel ganglionar cervical donde se localiza la metástasis oculta. Los niveles I-III fueron los niveles de cuello más afectados, mientras que

los niveles IV y V se encontraron, en los artículos de nuestra revisión, tan solo en pacientes con recurrencia y que ya se habían realizado un VSOH previo.

Estos datos concuerdan, desde el punto de vista descriptivo, con los obtenidos en nuestro estudio monocéntrico en el Hospital Vall d'Hebron, ya que en nuestra muestra las metástasis ocultas se localizaron tan solo en los niveles I a III, siendo especialmente los niveles I y II los más afectados. Únicamente aparecieron metástasis en el nivel III en algún caso que ya tenía metástasis oculta en el nivel II.

Tampoco se realizó metanálisis sobre la relación entre la presencia de metástasis global y la localización primaria del tumor (T). El motivo es que solo 11 artículos recogían esta información, y además existe gran heterogeneidad en la recogida de datos. Algunos artículos dividen el maxilar entre área postcanina y área precanina; otros dividen el maxilar entre cresta maxilar (encía maxilar) y paladar duro. Por estos motivos, la comparación de resultados entre los diferentes artículos sería imprecisa.

En nuestro estudio monocéntrico, se decide hacer una división anatómica que contemple ambas características subrayadas en la mayoría de artículos: (Figura 22)

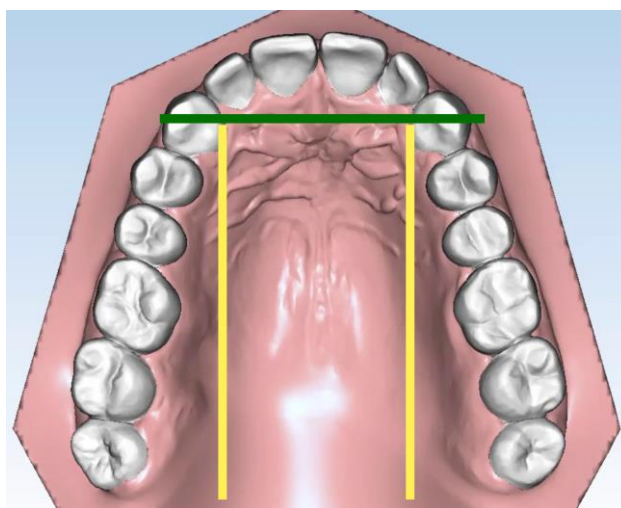


Figura 22. Subdivisiones de la localización del tumor primario en nuestro estudio.

Como se muestra en la imagen que ya mostramos en el diseño de las variables del estudio, se realiza la división del maxilar teniendo en cuenta si el tumor se localiza en la cresta maxilar o en el paladar duro. Por otro lado, se tiene en consideración que la cresta maxilar anterior, el área precanina, se clasifique como premaxilar.

Los resultados respecto a la relación de la localización del tumor primario con la presencia de metástasis oculta fueron los siguientes: de 9 metástasis ocultas, 5 fueron de tumores localizados en cresta maxilar, 3 de tumores localizados en paladar duro y tan solo 1 de tumores localizados en premaxila. La muestra es pequeña y el rango muy amplio; no obstante, se reflejan datos compatibles con la bibliografía actual y con la realidad clínica esperable. Como se describió anteriormente, la cadena linfática gingivobucal está situada cercana a la región localizada en nuestro estudio como cresta maxilar.

En nuestra revisión sistemática, todos los estudios parten de los criterios de selección definidos previamente. El hecho de que el VSOH se realice en todos los pacientes en el abordaje terapéutico inicial no es un criterio de selección obligatorio. Para aquellos pacientes en los artículos en los que se realiza un enfoque de "wait and see", el seguimiento es de un mínimo de 2 años después del diagnóstico. Estos mismos criterios de selección fueron usados en nuestro estudio monocéntrico.

A pesar de que ese trata de un tiempo de seguimiento importante, existe la posibilidad de sesgo en aquellos pacientes que hayan sufrido una recurrencia cervical tardía. Este sesgo también puede aparecer en pacientes que se sometieron a un VSOH que resultó ser negativo y después de varios años de seguimiento sufrieron una recurrencia tardía. El motivo principal que nos impidió omitir este sesgo en ambos estudios fue que el tratamiento de este tipo de tumores ha ido cambiando con el tiempo y dependiendo de los diferentes centros.

En el metanálisis se obtuvo que las tasas de metástasis globales del carcinoma escamoso alcanzaron un porcentaje del 35%. En cuanto a la tasa de metástasis cervicales ocultas, globalmente resultó de un 20%. Se pudo hacer un metaanálisis por subgrupos de estadificación de la T del TNM: se obtuvo un

porcentaje de metástasis oculta de 11% para T1, 16% para T2, 20% para tumores T3, y superiores al 32% para los tumores T4.

En la población de nuestro estudio monocéntrico, se obtuvo un porcentaje de metástasis oculta total del 25%, similar al obtenido en nuestra revisión sistemática y metaanálisis. Según el estadiaje, se obtuvo un resultado del 20% para tumores en estadio T4, un 50% para tumores en estadio T3, un 16,67% para tumores en estadio T2 y un 0% para tumores en estadio T1.

Aunque estos resultados muestran porcentajes no extremadamente distantes a los de la revisión sistemática, sí que demuestran la clara insuficiencia del tamaño muestral en nuestro estudio monocéntrico. Se confirma que el hecho de ser un estudio monocéntrico limita el tamaño muestral. En cualquier caso, la "n" de nuestro estudio monocéntrico está en el rango habitual del resto de grupos de investigación en la ravisión sistemática y metaanálisis.

Como explicamos al inicio de la discusión, otra de las limitaciones encontradas en nuestro estudio monocéntrico fue el déficit del tamaño muestral para el estadio T3; tan solo se reclutaron dos pacientes, y 1 resultó tener metástasis oculta; esto probablemente haya sobreestimado el porcentaje de metástasis oculta obtenido en este estadio en el estudio, si lo comparamos con la literatura reciente y con nuestra revisión sistemática y metaanálisis. En nuestro estudio, obtuvimos un porcentaje del 50% de metástasis oculta para T3; sin embargo, en el metanálisis resultó del 20%. Una de las causas de este pequeño tamaño muestral es debido a que el hueso maxilar, a diferencia de la mandíbula, es muy fino; por este motivo, radiológicamente el diagnóstico de tumores en estadio T3 resulta complejo.

Finalmente, entre los carcinomas escamosos de la cavidad oral, los carcinomas maxilares presentan algunas características a tener en cuenta al decidir el protocolo de tratamiento:

- (1) La vía de drenaje y su anatomía es diferente a la de otros tumores.
- (2) Su porcentaje global de metástasis ocultas es similar al de otros tumores de cavidad oral.

(3) Como cualquier otra localización tumoral en cavidad oral, puede requerir reconstrucción microquirúrgica.

(4) Pueden localizarse cercanos a la línea media.

Estas características favorecen la realización del VSOH en cuellos clínicamente negativos al diagnóstico en estos tumores a partir del estadio T3.

En los casos que requieran reconstrucción maxilar microquirúrgica inmediata, favorece la toma de decisión de VSOH frente otras técnicas diagnósticas como el ganglio centinela, ya que es necesaria la preparación de los vasos cervicales para la anastomosis.

El hecho de que puedan metastatizar a localizaciones cervicales atípicas, y que las vías de drenaje dentro de las diferentes localizaciones de los tumores de maxilar sea diferentes, convierte a la técnica del ganglio centinela en un buen aliado para el diagnóstico de metástasis ocultas. Lo mismo ocurre con aquellos tumores cercanos a la línea media.

La técnica del ganglio centinela no fue una de las variables de estudio ni en la revisión sistemática ni en nuestro estudio retrospectivo. Sin embargo, y debido a su uso cada vez más generalizado especialmente en estadios iniciales, seguramente entre en valor para futuros estudios, al igual que otras variables, como el DOI, que es de reciente inclusión en la guías clínicas del manejo de los carcinomas escamosos de cavidad oral.

7.4 Limitaciones de la investigación

Limitaciones del estudio monocéntrico:

1. Déficit de tamaño muestral: A pesar de incluir información de los últimos 11 años, la localización de estos tumores es muy infrecuente en la cavidad oral.
2. Heterogeneidad en el tamaño muestral: La mayoría de los tumores se diagnostican en estadio T4, y existe gran dificultad diagnóstica radiológica de los tumores T3.
3. Seguimiento de 24 meses: Aunque resulta suficiente en la mayoría de los casos, existen un mínimo porcentaje de recurrencias tardías que puede escaparse a nuestra recopilación de datos.

Limitaciones de la revisión sistemática y el metanálisis:

1. Heterogeneidad en la recogida de datos en los diferentes estudios en cuanto a la clasificación de los tumores del maxilar superior según localización.
2. El criterio de inclusión de tratamiento inicial solo incluye resección de la T, ya que el manejo cervical es variable según el centro y según el momento de los últimos 10 años.

8. CONCLUSIONES

1. El porcentaje de metástasis ocultas en tumores de maxilar superior con T igual o superior a T3 es superior al 19%. Podemos afirmar que aquellos tumores de maxilar superior que invaden el hueso maxilar o lo erosionan (T3 y T4) se beneficiarían del vaciamiento supraomohioideo como tratamiento inicial.
2. La variable T es un factor predictor de metástasis oculta.
3. En nuestro estudio, la localización paladar duro y cresta alveolar maxilar se asocian a un mayor porcentaje de metástasis ocultas que la premaxila.
4. Los resultados obtenidos en nuestro estudio monocéntrico son comparables y similares a los obtenidos en la revisión sistemática y metaanálisis de la literatura.

Debido a un déficit de tamaño muestral, no podemos concluir de manera estadísticamente significativa que el porcentaje de metástasis ocultas en los tumores de maxilar superior sea superior al 20% en T3 y T4, ni tampoco la asociación de la T o la localización tumoral como factor predictor.

No obstante, nuestros datos en referencia a porcentaje de metástasis ocultas resultan comparables a estudios recientes y son clínicamente esperables. Además, estos datos obtenidos en nuestro estudio son interpolables en los resultados del metanálisis y revisión sistemática de la literatura.

9. LÍNEAS DE FUTURO

De cara a futuros estudios, el hecho de que la literatura reciente apoye la realización del vaciamiento supraomohioideo cada vez en estadios más iniciales en estos tumores no permite, por motivos éticos, aleatorizar estudios prospectivos en los que se comparen diferentes tratamientos.

Sin embargo, y dado que las características anatómicas de los tumores maxilares son precisamente lo que hace que su manejo sea tan controvertido, abre muchas puertas a estudios futuros con la técnica diagnóstica del ganglio centinela.

Esta técnica nos ayuda a identificar el drenaje linfático de cada tumor sin limitar el manejo terapéutico posterior, en función de los resultados de la misma.

Los tumores T3 y T4, son el nuevo reto a estudio. Así como en otras localizaciones de cavidad oral (lengua, suelo de boca) la cercanía del tumor a la línea media supone una característica determinante en el manejo cervical suponiendo el ganglio centinela un factor determinante en el diagnóstico anatómico del drenaje linfático, sería esperable que la técnica del ganglio centinela sea la que valide el diagnóstico y el consecuente tratamiento más individualizado de los tumores localizados en el maxilar superior. Por ello, una forma de continuación de esta línea de investigación sería el estudio de los resultados de la técnica del ganglio centinela en este tipo de tumores.

Otra de las nuevas características clínicas a tener en cuenta, según las más recientes guías clínicas, es el DOI. Se trata de un parámetro anatomo-patológico que describe con más precisión la invasión respecto al previo “grosor tumoral”. Probablemente se pueda obtener mucha información de este parámetro en los próximos años, de cara al manejo cervical adecuado en los tumores de cabeza y cuello.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
2. Aupérin, A. (2020). Epidemiology of head and neck cancers. *Current Opinion in Oncology*, 32(3), 178–186.
3. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2014;50: 565–574.
4. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2):69-90.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43-66.
7. Zhang, W.-B., & Peng, X. (2016). Cervical metastases of oral maxillary squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*, 38(S1), E2335–E2342.
8. Berger, M., Grau, E., Saure, D., Ristow, O., Thiele, O., Hofele, C., ... Freier, K. (2015). Occurrence of cervical lymph node metastasis of maxillary squamous cell carcinoma – A monocentric study of 171 patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(10), 2195–2199.
9. Kreimer, A, Clifford G, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(1):467-475
- 10 Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004;31(3):744-54.
11. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res*. 2007;86(2): 104-114.

12. Shi W, Pataki I, MacMillan C, Pintilie M, Payne D, O'Sullivan B, et al. Molecular pathology parameters in human nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002;94(1):1997-2006.
13. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(1):489-501.
14. Mehanna H, Paleri V, West CM, Nutting C. Head and neck cancer-Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ.* 2010;341:c4684.
15. AJCC Cancer Staging 8th edition.
16. Lydiatt WM. Shah JP. Hoffman HT. AJCC stage groupings for head and neck cancer: should we look at alternatives? A report of the Head and Neck Sites Task Force. *Head & neck.* 2001;23(8):607-612
17. Lymphatic drainage patterns of oral maxillary tumors: Approachable locations of sentinel lymph nodes mainly at the cervical neck level . Boeve et al. University Medical Center Groningen Wiley Library 2016.
18. Ebrahimi A. Gil Z, Amit M. International Consortium for Outcome Research (COR) in Head and Neck Cancer. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion, an international multicenter retrospective study. *JAMA otelarangoloes-Lead & neck surgen:* 2014.140(12):1138-1148
19. Wreesmann VB. Katabi N. Palmer FL. et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head & neck.* Oct 30 2015.
20. Prabhu RS. Magliocca KR. Hanasoge S. et al. Accuracy of computed tomography for predicting pathologic nodal extracapsular extension in patients with head-and-neck cancer undergoing initial surgical resection. *International journal of radiation oncology. biology physics.* Jan 1 2014;88(1): 122-129.
21. Prabhu R.S. Hanasoge S. Magliocca KR. et al. Extent of pathology extracapsular extension and outeonomies in palients with non oropharyngeal head

and neck cancer treated with initial surgical resection. *Cancer*. May 15/2014;120(10):1499-1506.

22. Li C, Yang W, Men YuWu F, Pan L. Magnetic resonance imaging for diagnosis of mandibular involvement from head and neck cancer: a systematic review and meta analysis. *PloS one*. 2014;9(11):e118267.

23. Gu DH, Yoon DY, Park CH, et al. OT MR, 18F:FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiologica*: 2010;51(10):1111-1119

24. King AD, Tse GM, Yuen EH, et al. Comparison of CT and MR imaging for the detection of extranodal neoplastic spread in metastatic neck nodes. *Eur J Radiol*. Dec 2004;52(3):264-270.

25. Landry D, Glastonbury CM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. a review *Radiol Clin North Am*. Jan 2015; 53(1) 81-97

26. Chai RL, Rath TJ, Johnson JT, et al. Accuracy of computed tomography in the prediction of extracapsular spread of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *JAMA Otolaryngol Head & Neck Surg*: Nov 2013;139(11):1187-1194.

27. Gurmeet Singh A, Sathe P, Roy S, Thiagrajan S, Chaukar D, Chaturvedi P. Incidence and impact of skip metastasis in the neck in early oral cancer: Reality or a myth? *Oral Oncol*. 2022 Dec;135:106201. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.106201. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36242909.

28. Feng Z, Li JN, Niu LX, Guo CB, Supraomahyoid neck dissection in the management of oral squamous cell carcinomas special consideration for skip metastases at level I [Vol V. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014;72(6):203-211

29. Katayama I, Sasaki M, Kimura Y, et al, Comparison between ultrasonography and MR imaging for discriminating squamous cell carcinoma nodes with extranodal spread in the neck. *European journal of radiology* 2012;81(11):3326-3331

30. Wong WL. PET-CT for Staging and Detection of Recurrence of Head and Neck Cancer. *Semin Nucl Med.* 2021 Jan;51(1):13-25. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.09.004. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33246535.
31. Randall DR. Lysack JT. Hudon ME, et al. Diagnostic utility of central node necrosis in predicting extracapsular spread among oral cavity squamous cell carcinoma. *Head & neck.* 2015;37(1):92-96.
32. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017 Jul;18(7):40. doi: 10.1007/s11864-017-0484-y. PMID: 28555375.
33. NCCN Oral Cancer Guidelines 2023
34. Spiro RH. Huvos AG. Wong GY. Spiro JD. Gnecco CA. Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *American journal of surgery.* Oct 1986;152(4):349-350.
35. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, Loomis AM, Shah JP. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):122-137. doi: 10.3322/caac.21389. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28128848.
36. Baba A, Hashimoto K, Kayama R, Yamauchi H, Ikeda K, Ojiri H. Radiological approach for the newly incorporated T staging factor, depth of invasion (DOI), of the oral tongue cancer in the 8th edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual: assessment of the necessity for elective neck dissection. *Jpn J Radiol.* 2020 Sep;38(9):821-832. doi: 10.1007/s11604-020-00982-w. Epub 2020 Apr 30. Erratum in: *Jpn J Radiol.* 2021 Jan;39(1):100. PMID: 32356237.
37. Maxwell JH. Thompson LD. Brandwein-Gensler MS. et al, Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: Sampling of Margins From Tumor Bed and Worse Local Control. *JAMA otolaryngology*) *Head & neck surgery* Dec 1/2015;141(12):1104-1110

38. Hinni ML. Ferlito A. Brandwein-Gensler MS, et al. Surgical margins in head and neck cancer a contemporary review. *Head & neck* Sep 2013;35(9): 1362-1370
39. Brandwein-Gensler M. Smith RV. Wang B. et al/ Validation of the histology risk model in a new cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma, *The American journal of surgical pathology*: May 2010;34(5):676-688.
40. Li Y. Bai S. Carroll W. et al. Validation of the risk model; high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head and neck pathology*: Sep 2013;7(3):211-223.
41. Mohamed S, Jawad H, Sullivan RO, Callanan D, Sheahan P, Feeley L. Significance of Worst Pattern of Invasion-5 in Early-Stage Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2023 Sep;17(3):679-687. doi: 10.1007/s12105-023-01571-9. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37486537; PMCID: PMC10513981.
42. Chinn SB. Spector ME. Bellile EI. et al. Impact of perineural invasion in the pathologically NO neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*: 2013;149(6):893-899 Dec
43. Lazure KE. Lydiat WM. Denman D. Burke WJ. Association between depression and survival or disease recurrence in patients with head and neck cancer enrolled in a depression prevention trial. *Head & neck*, 2009;31:473-488-892.
44. Piccirillo JF. Inclusion of comorbidity in a staging system for head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)*. Sep 1995;9(9):831- 836: discussion 841. 845-838
45. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018

Nov;30(4):381-395. doi: 10.1016/j.coms.2018.06.001. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30078696.

46. Masters NJ. Smoking pack years calculator. *Br J Gen Pract*. 2020 Apr 30;70(694):230. doi: 10.3399/bjgp20X709553. PMID: 32354811; PMCID: PMC7194762.

47. Soriano RM, M Das J. Anatomy, Head and Neck, Maxilla. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30860762.

48. 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 Jun;117(6):601-5. doi: 10.1001/archotol.1991.01870180037007. PMID: 2036180.

49. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT; American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. 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 Jul;128(7):751-8. doi: 10.1001/archotol.128.7.751. PMID: 12117328.

50. Koroulakis A, Jamal Z, Agarwal M. Anatomy, Head and Neck, Lymph Nodes. 2022 Dec 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30020689.

51. Brown JS, Rogers SN, McNally DN, Boyle MA. A modified classification of the maxillectomy defect. *Head Neck* 2000; 22: 17–26.

52. Brown, J. S., & Shaw, R. J. (2010). Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *The Lancet Oncology*, 11(10), 1001–1008.

53. Holmes, J. D. (2008). Neck Dissection: Nomenclature, Classification, and Technique. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 20(3), 459–475. doi:10.1016/j.coms.2008.02.005
54. Dedivitis RA, Guimarães AV, Pfuetzenreiter EG Jr, Castro MA. Complicações dos esvaziamentos cervicais [Neck dissection complications]. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011 Jan-Feb;77(1):65-9. doi: 10.1590/s1808-86942011000100011. PMID: 21340191
55. 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.
56. Simental AA Jr, Johnson JT, Myers EN. Cervical metastasis from squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Laryngoscope*. 2006;116:1682-1684.
57. Deneuve S, Bodard AG, Delquignies E, Janot F, Zrounba P, Julieron M. Can early dissection of cervical lymph nodes improve prognosis in squamous cell carcinomas of the hard palate. *ORL*. 2018;79(6):314-322. doi:10.1159/000480351
58. Crystal J, Faries MB. Sentinel Lymph Node Biopsy: Indications and Technique. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020 Jul;29(3):401-414. doi: 10.1016/j.soc.2020.02.006. PMID: 32482316.
59. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927–33.
60. Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, et al. Long-term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1203–8.
61. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for

sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703–20.

62. Mayor S. NICE updates guidance on early and advanced breast cancer. *BMJ* 2009;338:b815.

63. Schilling C, et al. Sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma. Where are we now? *Br J Oral Maxillofac Surg* (2017)

64. Givi B, Eskander A, Awad MI, Kong Q, Montero PH, Palmer FL, Xu W, De Almeida JR, Lee N, O'Sullivan B, Irish JC, Gilbert R, Ganly I, Patel SG, Goldstein DP, Morris LG. Impact of elective neck dissection on the outcome of oral squamous cell carcinomas arising in the maxillary alveolus and hard palate. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1(Suppl 1):E1688-94. doi: 10.1002/hed.24302. Epub 2015 Nov 28. PMID: 26614119; PMCID: PMC4927080.

65. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A: Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 65(2): 87e108,2015

66. Pathak KA, Mathur N, Talole S, Deshpande MS, Chaturvedi P, Pai PS, et al: Squamous cell carcinoma of the superior gingival-buccal complex. *Oral Oncol* 43(8): 774e779,2007

67. Binahmed A, Nason RW, Hussain A, Abdoh AA, Sandor GK: Treatment outcomes in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and palate: a population- based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105(6): 750e754,2008

68. Sagheb K, Sagheb K, Taylor KJ, Al-Nawas B, Walter C: Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 25 years. *Clin Oral Investig* 18(4): 1221e1227,2014

69. Moratin J, Fuchs A, Zeidler C, et al. Squamous cell carcinoma of the maxilla: analysis of clinicopathological predictors for disease recurrence and metastatic behavior. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(4):611-616. doi:10.1016/j.jcms.2018.01.002

70. Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA, Bartelink H, Hart AA: Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 7(3): 185e192, 1982
71. Gold KA, Lee HY, Kim ES: Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 115(5): 922e935, 2009
72. Jones AS, Goodyear PW, Ghosh S, Husband D, Helliwell TR, Jones TM: Extensive neck node metastases (N3) in head and neck squamous carcinoma: is radical treatment warranted? *Otolaryngol Head Neck Surg* 144(1): 29e35, 2011
73. Teymoortash A, Werner JA. Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2012;11.
74. Rao D, Shroff P, Chattopadhyay G, Dinshaw KA. Survival analysis of 5595 head and neck cancers results of conventional treatment in a high-risk population. *Br J Cancer*. 1998;77:1514- 1518. doi10.1038/bjc.1998.249
75. Montes DM, Carlson ER, Fernandes R, Ghali GE, Lubek J, Ord R, et al: Oral maxillary squamous carcinoma: an indication for neck dissection in the clinically negative neck. *Head Neck* 33(11): 1581e1585, 2011
76. Brown JS, Bekiroglu F, Shaw RJ, Woolgar JA, Rogers SN: Management of the neck and regional recurrence in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate compared with other sites in the oral cavity. *Head Neck* 35(2): 265e269, 2013
77. Eskander A, Givi B, Gullane PJ, Irish J, Brown D, Gilbert RW, et al: Outcome predictors in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Laryngoscope* 123(10): 2453e2458, 2013
78. Yang Z, Deng R, Sun G, Huang X, Tang E: Cervical metastases from squamous cell carcinoma of hard palate and maxillary alveolus: a retrospective study of 10 years. *Head Neck* 36: 969e975, 2014
79. Kim GE, Chung EJ, Lim JJ, Keum KC, Lee SW, Cho JH, et al: Clinical significance of neck node metastasis in squamous cell carcinoma of the maxillary antrum. *Am J Otolaryngol* 20(6): 383e390, 1999

80. Lin HW, Bhattacharyya N: Survival impact of nodal disease in hard palate and maxillary alveolus cancer. *Laryngoscope* 119(2): 312e315,2009
81. Beltramini GA, Massarelli O, Demarchi M, Copelli C, Cassoni A, Valentini V, et al: Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review. *Oral Oncol* 48(2): 97e101,2012
82. Psychogios G, Mantsopoulos K, Bohr C, Koch M, Zenk J, Iro H: Incidence of occult cervical metastasis in head and neck carcinomas: development over time. *J Surg Oncol* 107(4): 384e387,2013
83. Morris LG, Patel SG, Shah JP, Ganly I: High rates of regional failure in squamous cell carcinoma of the hard palate and maxillary alveolus. *Head Neck* 33(6): 824e830,2011
84. Philip J, James R. Maxillary squamous cell carcinoma: an 11-year retrospective study of one regional cancer centre. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(10):1195-1198. doi:10.1016/j.ijom.2014.05.020
85. Tshering Vogel DW, Thoeny HC. Cross-sectional imaging in cancers of the head and neck: how we review and report. *Cancer Imaging*. 2016 Aug 3;16(1):20. doi: 10.1186/s40644-016-0075-3. PMID: 27487932; PMCID: PMC4971750
86. Chen HS, Hsiao SY, Lee KT. Analysis of Facial Skeletal Morphology: Nasal Bone, Maxilla, and Mandible. *Biomed Res Int*. 2021 May 24;2021:5599949. doi: 10.1155/2021/5599949. PMID: 34124250; PMCID: PMC8169245.
87. de la Fuente C, Prat-Valero N, Alberola-Ferranti M, Mis-Castell D, Sáez-Barba M, Pujol-Pina R, Pamias-Romero J, Bescós-Atín C. Occult metastases of oral maxillary squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2023 Mar;45(3):733-744. doi: 10.1002/hed.27276. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36515647
88. Moratin J, Metzger K, Kansy K, et al. The prognostic significance of the lymph node ratio in oral cancer differs for anatomical subsites. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(5):558-563. doi:10.1016/j.ijom.2019.10.015

89. Obayemi A, Cracchiolo JR, Migliacci JC, et al. Elective neck dissection (END) and cN0 hard palate and upper gingival cancers: a National Cancer Database analysis of factors predictive of END and impact on survival. *J Surg Oncol*. 2019;120(7):1259- 1265. doi:10.1002/jso.25706
90. Qu Y, Liu Y, Su M, Yang Y, Han Z, Qin L. The strategy on managing cervical lymph nodes of patients with maxillary gingival squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019; 47(2):300-304. doi:10.1016/j.jcms.2018.12.008
91. Park JH, Nam W, Kim HJ, Cha I. Is elective neck dissection needed in squamous cell carcinoma of maxilla? *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017;43(3):166-170. doi: 10.5125/jkaoms.2017.43.3.166
92. van Os AD, Karakullukcu B, Leemans CR, et al. Management of the clinically N0 neck in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Head Neck*. 2016;38(12): 1794-1798. doi:10.1002/hed.24511
93. Joosten MHMA, de Bree R, Van Cann EM. Management of the clinically node negative neck in squamous cell carcinoma of the maxilla. *Oral Oncol*. 2017;2017(66):87-92. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.12.027
94. Feng Z, Li JN, Li CZ, Bi GC. Elective neck dissection versus observation for cN0 neck of squamous cell carcinoma primarily located in the maxillary gingiva and alveolar ridge: a retrospective study of 129 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(5):556-561. doi:10.1016/j.oooo. 2013.07.011
95. Dalal AJ, McLennan AS. Cervical metastases from maxillary squamous cell carcinoma: retrospective analysis and review of the literature. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(8):702-706.
96. Poeschl PW, Seemann R, Czembirek C, et al. Impact of elective neck dissection on regional recurrence and survival in cN0 staged oral maxillary squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2012;48(2):173-178. doi:10.1016/j.oraloncology.2011. 09.006
97. Nicolai G, Lorè B, Prucher G, De Marinis L, Calabrese L. Treatment of N in the upper maxillary tumors. *J Craniofac Surg*. 2010;21(6):1798-1800. doi:10.1097/SCS.0b013e3181f404df

98. Lubek J, El-Hakim M, Salama AR, Liu X, Ord RA. Gingival carcinoma: retrospective analysis of 72 patients and indications for elective
99. Valentini V, Terenzi V, Battisti A, Cassoni A, Anelli A, Priore P, Petrinca P. Management of clinically negative neck in maxillary carcinoma. *J Craniofac Surg*. 2010 May;21(3):759-62. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181d878d1. PMID: 20485042.
100. Mourouzis C, Pratt C, Brennan PA. Squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate: is there a need for elective neck dissection? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010;48(5):345-348. doi:10.1016/j.bjoms.2009.07.012
101. Kruse ALD, Grätz KW. Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 9 years. *Head Neck Oncol*. 2009;2009(1):28. doi:10.1186/1758-3284-1-2
102. Montes DM, Schmidt BL. Oral maxillary squamous cell carcinoma: management of the clinically negative neck. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(4):762-766.
103. Curry JM, Sprandio J, Cognetti D, Luginbuhl A, Bar-ad V, Pribitkin E and Tuluc M. Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Oncol* 2014; 41: 217-234.
104. Feller LL, Khammissa RR, Kramer BB and Lemmer JJ. Oral squamous cell carcinoma in relation to field precancerisation: pathobiology. *Cancer Cell Int* 2013; 13: 31
105. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep 1;8(9):11884-94. PMID: 26617944; PMCID: PMC4637760.
106. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009; 45: 317-323.
107. Neville BW. *Oral and Maxillofacial Pathology*. Saunders/Elsevier, 2009

108. Scully C, Bagan JV, Hopper C and Epstein JB. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent* 2008; 21: 199-209.
109. Shah J, Patel S, Singh B, Wong R. Head and neck surgery and oncology. 5th Edition. new York: Elsevier; 2019.
110. Chow LQM. head and Neck Cancer. Multimodality Management. 2nd Edition. Switzerland: Springer International Publishing; 2016
111. D Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al; Head and Neck Disease Management Group. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015; 373;532-529.
112. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2001 Oct 15;19(20):4029-36. doi: 10.1200/JCO.2001.19.20.4029. PMID: 11600604.
113. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):4-14. doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.014. Epub 2009 May 14. PMID: 19446902.
114. Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, Vickery C, Sheiner A, Parker R, Schaefer J, Som P, Shapiro A, Lawson W, Biller HF. Functional evaluation following microvascular oromandibular reconstruction of the oral cancer patient: A comparative study of reconstructed and nonreconstructed patients. *Laryngoscope.* 2015 Jul;125(7):1512. doi: 10.1002/lary.25279. PMID: 26105040.
115. Park JH, Nam W, Kim HJ, Cha IH. Is elective neck dissection needed in squamous cell carcinoma of maxilla? *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jun;43(3):166-170. doi: 10.5125/jkaoms.2017.43.3.166. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28770157; PMCID: PMC5529190.
116. Schilling, C., Stoeckli, S. J., Vigili, M. G., Bree, R., Lai, S. Y., Alvarez, J., ... McGurk, M. (2019). Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head & Neck.* doi:10.1002/hed.25739

11. ANEXOS

13.1. Informe del dictamen favorable del CEIC del Vall d'Hebrón

**INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS Y
COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI
VALL D'HEBRON**

Sra. Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE
INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 364 el pasado 14/12/2018 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)490/2018 , presentado con fecha 01/12/2018, titulado "*Porcentaje de metástasis ganglionares cervicales del Carcinoma Escamoso de Maxilar superior (paladar duro, cresta alveolar superior). Estudio retrospectivo monocéntrico.*" que tiene como investigador principal al Dr. Carlos De la fuente Vazquez del Servicio de Cirugía Maxilofacial de nuestro Centro.

Versión de documentos:

- Memoria versión 0 ; 8 de Noviembre de 2018

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:



Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Balasso, Valentina. Médico
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Gálvez Hernando, Gloria María. Diplomada Enfermería, Unidad de
Atención al Paciente
Guardia Massó, Jaume. Médico
Joshi Jubert, Nayana. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Iavecchia, María Luján. Médico Farmacólogo
Roca Gas, Oriol. Médico
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Sánchez Raya, Judith. Médico
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor. Médico
Zuriguel Pérez, Esperanza. Diplomada Enfermería,

En dicha reunión del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 14 de diciembre de 2018

**MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN**


Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu https://
www.aoc.cat/CAT/Cert/Regulacio, sn=NAVARRO SEBASTIAN,
givenName=MIREIA, serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA
NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2018.12.14 10:03:48 +01'00'

Sra. Mireia Navarro Sebastián

Secretaria del CEIm

13.2. Artículo publicado: Occult metastases of oral maxillary squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. Head and Neck Journal. DOI: 10.1002/hed.27276

Occult metastases of oral maxillary squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis

Carlos de la Fuente MD^{1,2}  | Nil Prat-Valero MD^{1,2} |
Margarita Alberola-Ferranti MD, PhD³ | David Mis-Castell MD^{1,2} |
Manel Sáez-Barba MD^{1,2} | Rosa Pujol-Pina PhD² |
Jorge Pamias-Romero MD, PhD, FEBOMS^{1,2} | Coro Bescós-Atín MD, PhD, FEBOMS^{1,2}

¹Servei de Cirurgia Oral i Maxil·lofacial, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain

²CIBBIM-Nanomedicine, Noves Tecnologies i Microcirurgia Craniofacial, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain

³Servei d'Anatomia Patològica, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain

Correspondence

Carlos de la Fuente, Servei de Cirurgia Oral i Maxil·lofacial, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.
Email: delafuentevazquez.carlos@gmail.com

Abstract

Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common malignant neoplasm of the oral cavity. The performance of END (elective neck dissection) in cases of maxillary SCC is controversial because the literature traditionally classified maxillary tumors as having low metastatic potential. The aim of this systematic review and meta-analysis was to determine the percentage of occult cervical metastases in maxillary SCC to identify in which cases there is the need to perform an END. We searched the PubMed database to select articles dated from 2000 to 2020 that fulfilled our inclusion criteria; finally, we reviewed 27 manuscripts. We show that the overall cervical and occult metastases rate was 35% and 19%, respectively. For T1, the percentage of occult metastasis rate was 11%; for T2, it was 16%; for T3, it was 20%; and for T4, it was 32%. We suggest END (levels I–II–III) as treatment to T3/T4 cN0 patients.

KEYWORDS

cervical metastases, elective neck dissection, maxillary gingiva, occult metastases, squamous cell carcinoma

1 | INTRODUCTION

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) represents the sixth most common malignant tumor worldwide, accounting for approximately 5% of all malignant tumors. Among them, SCC of the maxilla (located on the hard palate, maxillary alveolus, and maxillary gingiva) is relatively rare and accounts for only 0.5%–5% of all cases. Thus, studies on treatments and outcomes for patients with maxillary SCC are usually retrospective or based on small samples, which increases the risk of bias.¹

It is widely accepted that the extent of the disease at the primary site and the stage of local neck node

metastasis influence the prognosis of HNSCC.² Indeed, 5-year survival rates decrease from 80% for small tumors and metastasis-free neck nodes to 40% if metastases occur.³

For a long time, maxillary SCC has been considered a malignant tumor with a low risk of affecting the neck. For this reason, elective neck dissection was only recommended for T4-classification tumors; in some cases, it was not even recommended, and an observational follow-up was performed instead.

More recently, in his review and meta-analysis, Zhang reported substantial rates of neck metastases, especially among T3–T4 classification and high-grade

pathological tumors.⁴ With our systematic review, we intended to update their database by including articles published between December 2013 and January 2020.

The percentage of occult metastases from which END is recommended was defined in 1994 by Weiss et al. as greater than 20% for oral and oropharyngeal cancer. In these cases, END demonstrates an improvement in regional control, and disease-specific and overall survival.⁵

This systematic review and meta-analysis aimed to assess the risk of occult cervical metastases in patients with cN0 maxillary SCC and determine when a surgical approach of the neck may be beneficial.

2 | MATERIALS AND METHODS

This systematic review and meta-analysis complied with the PRISMA statement (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & PRISMA Group, 2009) and closely followed the criteria of Cochrane Prognosis Methods Group, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, and Centre for Reviews and Dissemination (CRD)'s guidance for undertaking reviews in health care.

2.1 | Study identification and selection

We used the PubMed database for our online research. Our Medical Service reviewed English-language and Spanish-language literature from January 2000 to January 2020.

The keywords were: "maxilla" AND "squamous cell carcinoma," "maxilla" AND "cervical metastases"; "maxilla" AND "elective neck dissection," "maxilla" AND "lymph node metastases"; "maxillary" AND "squamous cell carcinoma," "maxillary" AND "cervical metastases"; "maxillary" AND "elective neck dissection," "maxillary" AND "lymph node metastases."

We selected the studies using a three-step model. In the first step, we found nearly 2500 articles by searching for the keywords listed above. Every team member examined the list to select those articles that fulfilled the purpose of the study to determine the incidence of occult metastases in patients with maxillary SCC and no clinical neck disease. If there were doubts about the suitability of an article, we reviewed it in the next step.

In the second step, the study team members read the abstract of the articles chosen to determine whether to include them in the review. We based our decision on the presence of the following information: (1) tumor location (maxilla), (2) tumor staging system (TNM), and (3) neck disease rates.

In the third step, we read the articles to complete our database. We expanded our initial inclusion criteria to the following: (1) tumors being confirmed as maxillary SCC (excluding maxillary sinus) by an anatomical pathologist; (2) tumor staging defined according to TNM classification; (3) use of several methods to identify patients with an affected neck (cN1) before surgery; and (4) the initial treatment of the tumor was surgical (excluding the initial treatment with radiotherapy). The fact that selective dissection is performed in all patients in the initial therapeutic approach is not a mandatory selection criteria. For those patients in the articles in which a "wait and see" approach is performed, follow-up is a minimum of 2 years after diagnosis.

The parameters to identify patients with an affected neck in (3) were based on published studies and included any of the following: (a) palpable enlarged lymph nodes upon physical examination; (b) lymph nodes larger than 10 mm with suspected liquefaction examined by computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI), or other imaging tests; (c) pathological features confirmed by fine-needle aspiration (FNA).

Articles included in the review were retrospective studies. We did not include case reports or case series with a small number of patients (<10).

We show this three-step model in Table 5.

2.2 | Outcome measures

After reviewing the articles, we analyzed two main variables: (1) overall metastasis rate and (2) occult metastasis rate. We also evaluated other variables such as the primary subsite and the nodal levels of cervical metastases. We also determined the nodal metastases rate of maxillary SCC stratified by T classification.

2.3 | Data analysis

The first reviewer collected the data and imported them in a Microsoft Excel database. Once the second reviewer checked the extracted data for omissions or inaccuracies, the analysis of the data was performed by the Biostatistics team of the VHIR ("Vall Hebrón Institut de Recerca") (Vall Hebron Investigation Center).

The Metaprop Software Stata 15 was used to perform the meta-analysis. This provides procedures to proportionally pool multiple studies in a meta-analysis, and displays the results in a forest plot. We based the confidence intervals on the score or exact binomial procedures. We

finally quantified the heterogeneity of the results of the articles included by using the I^2 measure.

3 | RESULTS

We found more than 2500 articles in the PubMed database, and 27 finally fulfilled our inclusion criteria.

The primary purpose was to complement Zhang's⁴ tables: we included 16 manuscripts published between 2000 and 2013 (already included in Zhang's meta-analysis) and 11 more published between 2013 and 2020. All of them⁶ were retrospective studies, from which we selected 2162 patients. We present a summary of these data and results in Table 1.

3.1 | Rates of cervical metastases and occult metastases

Occult metastasis rate was studied in 24 articles and included patients whose clinical staging was initially cN0 but evolved to pN+ after surgical treatment with supraomohyoid dissection, and those cN0 patients who, despite not having undergone cervical dissection, later presented cervical metastases (Table 1).

Our meta-analysis showed a global occult metastatic rate of 20%, a value that coincides with the 20% previously established by Weiss to consider neck dissection. The forest plot shows the results and the I^2 index reaches 54%, which implies a moderate heterogeneity (Figure 1).

TABLE 1 Articles and data collection

Authors	Cases	(c y p) N+	cN0	pN+ if cN0	Overall metastatic rate (pN+)	Occult metastatic rate (pN+ as compared to cN0)
Moratin ⁷	29	13	–	–	45%	–
Obayemi ⁸	422	–	422	59	–	14%
Qu ⁹	107	–	107	30	–	28%
Moratin ¹	68	24	–	–	35.3%	–
Park ¹⁰	35	–	35	6	–	17.1%
Deneuve ¹¹	72	32	56	13	44.4%	23.2%
Os ¹²	114	40	100	26	35%	26%
Givi ¹³	42	–	42	12	–	29%
Joosten ¹⁴	77	–	77	11	–	14.3%
Berger ¹⁵	171	75	–	–	44%	–
Yang ¹⁶	62	29	51	14	47%	27.4%
Philip ¹⁷	39	18	25	8	46%	32%
Feng ¹⁸	129	–	129	31	–	24%
Sagheb ¹⁹	135	64	95	12	47%	13%
Eskander ²⁰	97	40	69	17	41.2%	25%
Dalal ²¹	30	–	23	8	–	34.8%
Beltramini ²²	65	–	57	6	–	11%
Montes ²³	131	41	109	19	31.3%	17.4%
Poeschl ²⁴	74	–	74	13	–	17.5%
Nicolai ²⁵	55	–	50	7	–	14%
Lubek ²⁶	37	–	35	4	–	11.4%
Morris ²⁷	139	43	127	34	31%	26.8%
Valentini ⁶	19	–	18	1	–	6%
Mourouzis ²⁸	17	6	13	2	35.3%	15%
Kruse ²⁹	30	11	26	7	37%	27%
Montes ³⁰	14	6	11	3	43%	27.3%
Simental ³¹	26	9	24	7	35%	29%

Note: List of the 27 articles included in the study with the data obtained from the different variables.

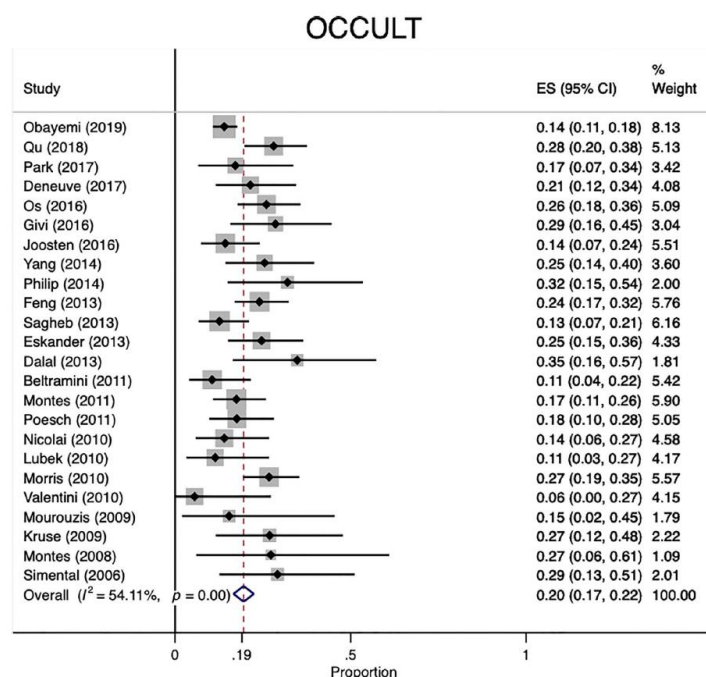


FIGURE 1 Occult metastases rate [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

The overall rate of cervical metastases, derived from our meta-analysis, is 35%. Finally, only 15 articles were chosen to carry out the overall metastases rate meta-analysis due to differences in data collection in other articles.

The forest plot shows the results and the I^2 index reaches 25%, which implies a low heterogeneity (Figure 2).

3.2 | Occult metastatic rate related to T stage

According to the TNM classification, we wanted to compare the differences in the incidence of occult cervical metastases between the different T-classification subgroups.

Over the last 10 years, 10 articles reported data on this subject (Table 2). Given that they studied the incidence of occult cervical metastasis at a specific T classification, we decided to analyze them separately.

As shown in the four forest plots (Figures 3–6), the meta-analysis determined an increasing hidden

metastatic rate related to T classification: 11% for T1 tumors, 16% for T2 tumors, 20% for T3 tumors and up to 32% for T4 tumors. We saw no heterogeneity (I^2 index with a p -value higher than 0.05) when analyzing studies included in the forest plot for T1-, T2-, and T3-classification tumors. All studies reached the same conclusions. Nevertheless, heterogeneity was significant when analyzing high classification tumors (T4), with an I^2 index higher than 70%.

These data show that one out of five patients with T3 and one out of three patients with T4 maxillary carcinoma will develop a clinically affected neck. The cause will either be metastases that are already present during the primary local treatment or a regional recurrence several months after the primary treatment.

3.3 | Nodal levels of cervical metastases

Data about the involvement of cervical lymph nodes could provide useful information to determine the most accurate extension of neck dissection. Unfortunately,

FIGURE 2 Overall metastases rate [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

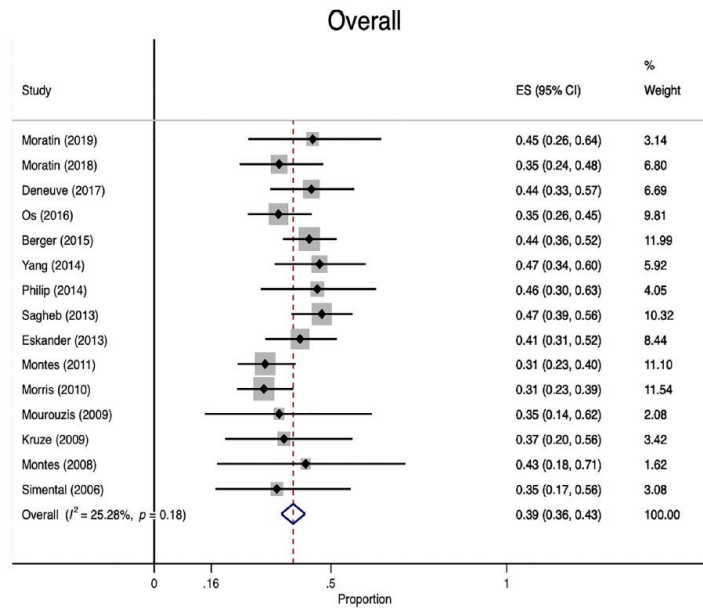


TABLE 2 T classification relates occult metastases data

Article	Incidence of pN+ cases among cN0 (after END or due to recurrence), classification by T stages			
	pT1	pT2	pT3	pT4
Obayemi ⁸	7/75 (9.3%)	21/137 (15.3%)	4/30 (13.3%)	27/180 (15%)
Qu ⁹	1/14 (7.1%)	6/40 (15%)	10/24 (41.7%)	13/29 (44.8%)
Park ¹⁰	T1/T2 3/23 (13%)		T3/T4 7/44 (15.9%)	
Givi ¹³	2/8 (25%)	4/19 (21%)	2/3 (67%)	4/12 (33%)
Joosten ¹⁴	0/19 (0%)	3/22 (13.6%)	1/7 (14.3%)	7/29 (24.1%)
Yang ¹⁶	1/7 (14.3%)	6/19 (31.6%)	3/15 (20%)	4/10 (40%)
Philip ¹⁷	0/5 (0%)	0/4 (0%)	0/0	7/12 (58.3%)
Feng ¹⁸	4/27 (14.8%)	7/39 (17.9%)	6/31 (19.35%)	15/42 (35.7%)
Dalal ²¹	0/1 (0%)	0/2 (0%)	0/0	8/18 (44.4%)
Poeschl ²⁴	0/10 (0%)	0/11 (0%)	1/9 (11.1%)	15/43 (34.9%)
Overall	18/189 (9.5%)	50/316 (15.8%)	34/163 (20.9%)	107/419 (25.5%)

Note: Data on the percentage of occult metastasis related to different T stages of the articles that collect it.

only five articles provided this information, and we could not perform a meta-analysis of the data, as there is great heterogeneity in their collection and classification. Therefore, we limited our analysis to a qualitative review.

According to the American Joint Committee on Cancer (AJCC), there are five levels of cervical lymph

node involvement. As we found in the articles, levels I–III were the most commonly involved among all patients with occult metastases (129 patients). Levels IV–V were only found to be involved in patients with recurrence (mostly when END of levels I–III had previously been performed). We show all the data in Table 3,

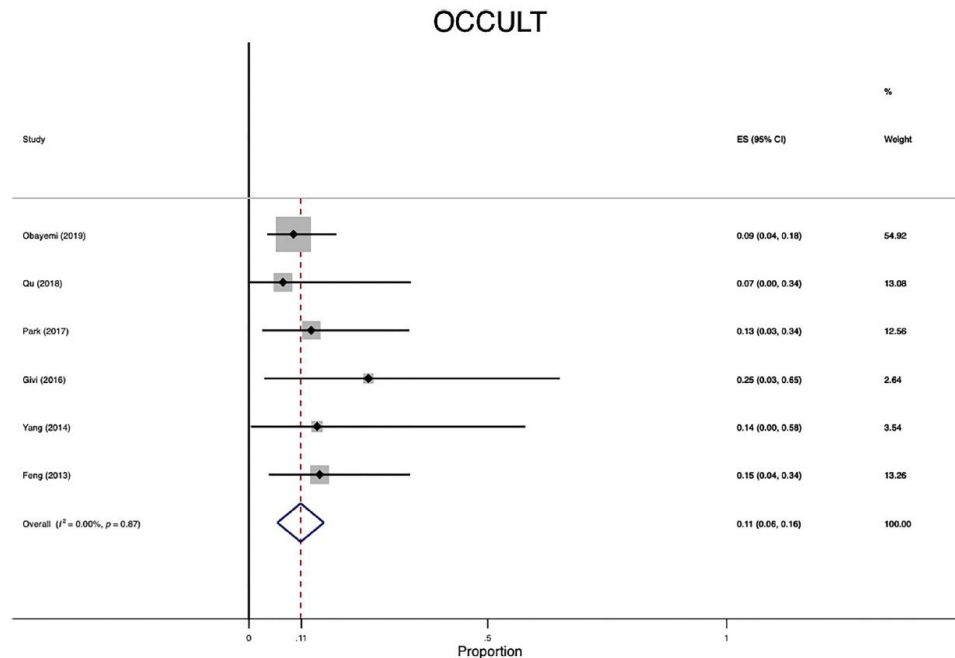


FIGURE 3 T1 occult metastases rate [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

including specific remarks on relevant aspects from each article.

3.4 | Occult metastatic rate related to primary subsites

The maxillary subsite of the primary tumor has been suggested as an important factor when assessing the risk of neck involvement. However, we could not perform a meta-analysis because of the great clinical heterogeneity on data classification in the different articles. Eleven of the 27 articles listed in Table 1 provided data and conclusions on this fact. There were considerable differences in data collection, since some articles divide the maxilla between anterior and posterior (based on the canine eminence); others in the alveolar crest and mid-palatine region and soft palate. Therefore, it is not possible to make an acceptable comparison of variables for a meta-analysis. We could not establish a significant relationship between primary site and neck metastases in most cases.

We also show a table (Table 4) with data of six articles with a similar subsite classification. But it must be taken

into account that only two of the articles speak specifically of occult metastasis.

4 | DISCUSSION

For many years, the risk of cervical metastases in patients with maxillary SCC was considered low in comparison to the risk in patients with SCC located anywhere else in the oral cavity. Consequently, no treatment was considered for cN0 necks.³¹ Recently, an increasing amount of publications provided new perspectives, and showed that metastasis rates in SCC of the upper jaw may be equal or close to the ones of other carcinomas in the oral cavity.

Disease-specific and overall survival have been shown to be dramatically dependent on two main factors: primary tumor stage and neck involvement. For example, as reported by Lin in 2009, the 5-year survival rate decreases from 46.5% in patients with N0 to 26.6% in patients with N+ ($p < 0.001$).³²

Zhang et al. performed a systematic review and meta-analysis about the rate of total cervical metastases and

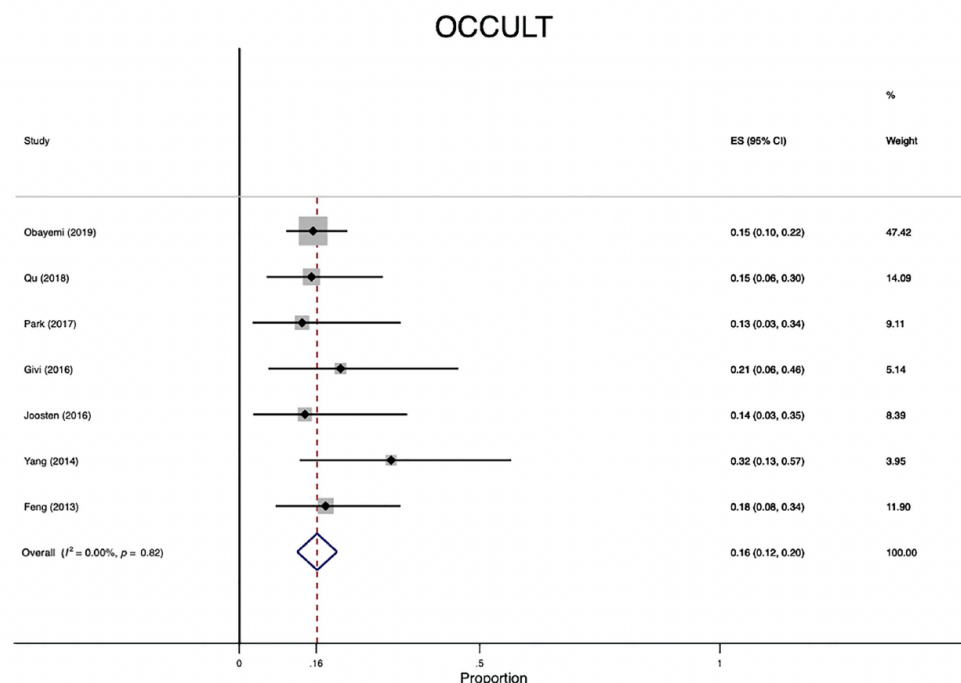


FIGURE 4 T2 occult metastases rate [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

occult metastases. They reviewed articles until December 2013, and our systematic review intends to update their study by including several recently published articles and retrospective series.⁴ In addition, we include a different meta-analysis for each classification of T. This allowed us to obtain more accurate information on the behavior of upper jaw SCCs depending on their T classification, and to determine the best therapeutic procedure in each case.

As our results show, the percentage of global occult metastasis is 20%. Furthermore, the percentage of occult metastases in T3 and T4 is respectively 20% and 32%. Taking into account the indication established by Weiss et al. in 1994, who suggested that a 20% risk of occult metastases should be the threshold value to perform an END in head and neck cancer, we advise to perform an END in cN0 squamous maxillary tumors with T3 and T4 classification.

We did not perform a meta-analysis of the primary subsite in connection with the percentage of metastases and the most frequent location of lymph node metastases, because of the great heterogeneity in data collection. In this case, we performed a qualitative review of the data obtained.

Five articles in our review provide information on the nodal level involved in metastases. As reported in those articles, levels I–III were the most affected neck levels among all patients with occult metastases (Table 4).

The AJCC and the NCCN (National Comprehensive Cancer Network) suggest that cervical metastases of oral SCC follow the cascade theory: lymph nodes close to the primary site are likely to be involved before the distal lymph nodes.³³ Tumor cells have been shown to invade lymphatic vessels, proliferate in the lymph nodes, and reach distal lymphatic chains. There are two main pathways to the neck for maxillary SCC depending on the primary location. When the tumor is located in the maxillary gingiva, cancer cells reach the submandibular lymph nodes through the buccal lymphatic system. But when the primary tumor is on the hard palate, cancer cells can reach deep cervical lymph nodes through parapharyngeal or retropharyngeal lymphatic systems.⁴

Some studies describe this retropharyngeal and parapharyngeal cervical metastases from tumors located in the maxilla. Boeve et al.³⁴ identified the lymphatic drainage pattern of their patients (who were affected by an

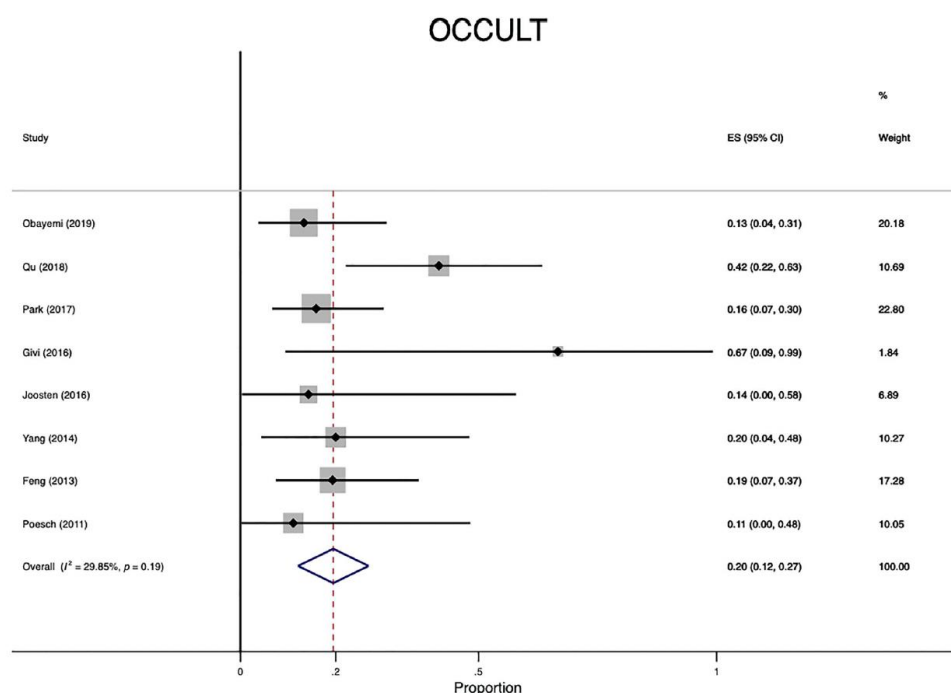


FIGURE 5 T3 occult metastases rate [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

oral maxillary cancer) by performing a preoperative lymphoscintigraphy. They reported that in 73% of cases the sentinel node was located in cervical levels I–III, while in 18% of cases there was a combination of positive parapharyngeal and cervical nodes. Therefore, the sentinel node technique has a high potential as a diagnostic tool to determine the need for END.³⁴

According to the different lymphatic pathways described above, primary tumor subsite could influence the risk of neck affection. We found no evidence to show this in the articles we reviewed. First, anatomic classification is not always precise in the literature: some articles divide the maxilla into the maxillary gingiva and the hard palate, whereas other studies divide it into the pre-canine zone and the post-canine zone, and some tumors affect both locations. Second, the small samples included in these articles may bias the data reported. We analyzed 11 articles and, despite finding vast differences among them, we could not establish a significant relationship between primary subsite and neck metastases in most cases (Table 5).

All studies start from the selection criteria defined in Section 2. The fact that selective dissection is performed in

all patients in the initial therapeutic approach is not a mandatory selection criteria. For those patients in the articles in which a “wait and see” approach is performed, follow-up is a minimum of 2 years after diagnosis. Even though this is an important follow-up time, there is a possibility of bias in those patients who have suffered a very late cervical recurrence. This bias can also appear in patients who underwent an initial elective neck dissection that was found to be negative and after several years of follow-up suffered a late recurrence. Bearing in mind that the treatment approach before a clinically negative neck in a maxillary SCC has been changing over time and also depending on the center, we have not been able to define the type of treatment performed on the neck in the patients of the different studies as a selection criteria.

Finally, among SCC of the oral cavity, maxillary carcinomas do present some features to take into account when deciding the treatment protocol: (i) their lymphatic drainage path is different from that of other tumors located elsewhere in the oral mucosa; (ii) their global percentage of occult metastases is close to that of other SCCs in the oral cavity; (iii) like any other tumor location in

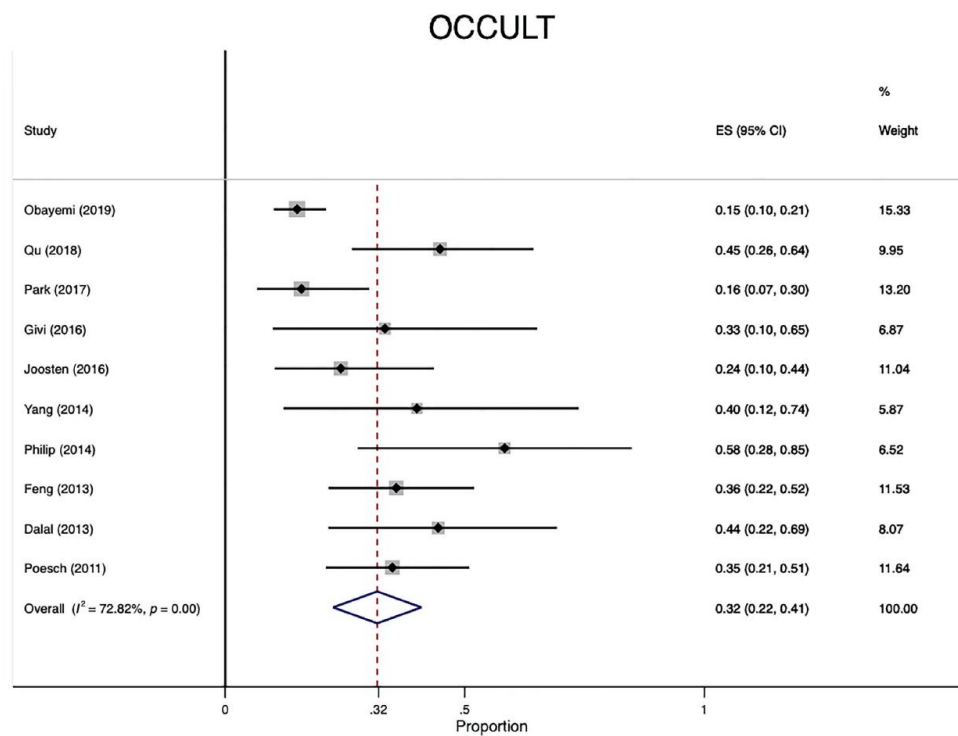
FIGURE 6 T4 occult metastases [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

TABLE 3 Location of cervical metastases data

Article	Patients with pN+ with initial cN0 neck (either due to END or recurrence) occult metastases rate	Levels I–II–III	Levels IV–V	Specific remarks
Deneuve ¹¹	16	16	0	All cases initially were cN0, and became pN + after END
Os ¹²	26	26	0	All cases initially were cN0, and became pN + after END
Poeschl ²⁴	10	10	7*	Three cases initially were cN0, and became pN+ after END (levels I–III) *Seven cases initially were cN0, and became pN+ after recurrence (levels II–V); So the exact level of recurrence it's not specified
Dalal ²¹	8	8	0	All cases were initially cN0 and became pN + after recurrence (two more cases with N + + M1 were excluded by the authors)
Morris ²⁷	34	31	4	All cases were initially cN0 and became pN + after recurrence

Note: Data from the selected articles regarding the location of cervical metastases in maxillary SCC, dividing the locations of the neck according to the levels defined by the AJCC.

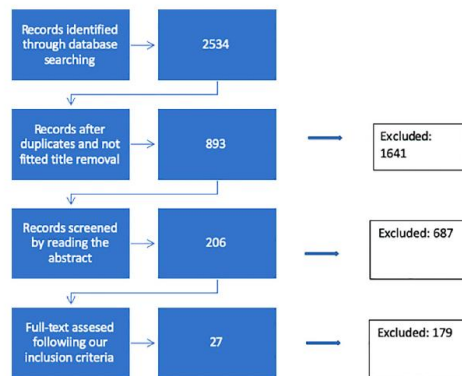
TABLE 4 Metastases related to subsite location

Authors	N+ (maxillary gingiva)	N+ (hard palate)
Obayemi ⁸	15.6% (OM) ^a	11.4% (OM)
Qu ⁹	26.5% (OM)	28.8% (OM)
Philip ¹⁷	27%	35%
Dalai ²¹	33.3%	33.3%
Beltrami ²²	27.8%	17.2%
Mourouzis ²⁸	40%	28.6%

Note: The table represents the percentage of metastases that occur in maxillary SCC according to their location: maxillary gingiva or hard palate. Only two of the articles refer specifically to occult metastases.

^aOM: data on occult neck metastases.

TABLE 5 Three-step model for article selection shown in this diagram



the oral cavity, it may require microsurgical reconstruction with a cervical approach; (iv) possibility of location in the maxilla near the midline.

Some of these characteristics favor the performance of some approach on the clinically negative neck, since the percentage of occult metastases is similar to that of other locations in the oral cavity. Therefore, similar treatments would be expected. In cases that require simultaneous microsurgical maxillary reconstruction, adding elective neck dissection might not cause significant additional morbidity, since the cervical approach for dissection and vessel preparation is mandatory in virtually all these cases.

The capacity for lymph node metastasis in atypical locations makes maxillary SCC highly suitable for the

sentinel node technique. Also, when the tumor is close to midline, the decision on the type of elective dissection (unilateral or bilateral) must be precise, and in these cases the sentinel node could also play a great role. Further studies are required on the subject. Even though it was not a study variable in our systematic review and meta-analysis, taking into account the results obtained in the percentage of occult metastasis and the characteristics described above, the sentinel lymph node biopsy seems adequate for this type of tumor.

5 | CONCLUSION

Due to the percentage of occult metastases in T3 and T4 is respectively 20% and 32%, we conclude that END should be performed in cN0 squamous maxillary tumors classification T3 and T4.

Given the variability of nodal drainage and due to the significant rates of occult metastasis of 11% and 16% in T1 and T2 disease, future studies, particularly those studying minimally invasive techniques such as SNB, may define a role for elective neck dissection in early T stage disease, or may clarify the extent of elective neck dissection in maxillary SCC.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Carlos de la Fuente  <https://orcid.org/0000-0002-8932-1307>

REFERENCES

- Moratin J, Fuchs A, Zeidler C, et al. Squamous cell carcinoma of the maxilla: analysis of clinicopathological predictors for disease recurrence and metastatic behavior. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(4):611-616. doi:10.1016/j.jcms.2018.01.002
- Teymoortash A, Werner JA. Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2012;11.
- Rao D, Shroff P, Chattopadhyay G, Dinshaw KA. Survival analysis of 5595 head and neck cancers results of conventional treatment in a high-risk population. *Br J Cancer*. 1998;77:1514-1518. doi:10.1038/bjc.1998.249

4. Zhang WB, Peng X. Cervical metastases of oral maxillary squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2016;38:E2335-E2342. doi:10.1002/hed.24274
5. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage NO neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(7):699-702.
6. Valentini V, Terenzi V, Battisti A, et al. Management of clinically negative neck in maxillary carcinoma. *J Craniofac Surg*. 2010;21(3):759-762. doi:10.1097/SCS.0b013e3181d878d1
7. Moratin J, Metzger K, Kansy K, et al. The prognostic significance of the lymph node ratio in oral cancer differs for anatomical subsites. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(5):558-563. doi:10.1016/j.ijom.2019.10.015
8. Obayemi A, Cracchiolo JR, Migliacci JC, et al. Elective neck dissection (END) and cN0 hard palate and upper gingival cancers: a National Cancer Database analysis of factors predictive of END and impact on survival. *J Surg Oncol*. 2019;120(7):1259-1265. doi:10.1002/jso.25706
9. Qu Y, Liu Y, Su M, Yang Y, Han Z, Qin L. The strategy on managing cervical lymph nodes of patients with maxillary gingival squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg*. 2019;47(2):300-304. doi:10.1016/j.jcms.2018.12.008
10. Park JH, Nam W, Kim HJ, Cha I. Is elective neck dissection needed in squamous cell carcinoma of maxilla? *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017;43(3):166-170. doi:10.5125/jkaoms.2017.43.3.166
11. Deneuve S, Bodard AG, Delquignies E, Janot F, Zrounba P, Julieron M. Can early dissection of cervical lymph nodes improve prognosis in squamous cell carcinomas of the hard palate. *ORL*. 2018;79(6):314-322. doi:10.1159/000480351
12. van Os AD, Karakullukcu B, Leemans CR, et al. Management of the clinically N0 neck in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Head Neck*. 2016;38(12):1794-1798. doi:10.1002/hed.24511
13. Givi B, Eskander A, Awad MI, et al. Impact of elective neck dissection on the outcome of oral squamous cell carcinomas arising in the maxillary alveolus and hard palate. *Head Neck*. 2016;38(Suppl 1):E1688-E1694.
14. Joosten MHMA, de Bree R, Van Cann EM. Management of the clinically node negative neck in squamous cell carcinoma of the maxilla. *Oral Oncol*. 2017;2017(66):87-92. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.12.027
15. Berger M, Grau E, Saure D, et al. Occurrence of cervical lymph node metastasis of maxillary squamous cell carcinoma—a monocentric study of 171 patients. *J Craniofac Surg*. 2015;43(10):2195-2199. doi:10.1016/j.jcms.2015.09.009
16. Yang Z, Deng R, Sun G, Huang X, Tang E. Cervical metastases from squamous cell carcinoma of hard palate and maxillary alveolus: a retrospective study of 10 years. *Head Neck*. 2014;36(7):969-975. doi:10.1002/hed.23398
17. Philip J, James R. Maxillary squamous cell carcinoma: an 11-year retrospective study of one regional cancer centre. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(10):1195-1198. doi:10.1016/j.ijom.2014.05.020
18. Feng Z, Li JN, Li CZ, Bi GC. Elective neck dissection versus observation for cN0 neck of squamous cell carcinoma primarily located in the maxillary gingiva and alveolar ridge: a retrospective study of 129 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(5):556-561. doi:10.1016/j.oooo.2013.07.011
19. Sagheb K, Sagheb K, Taylor KJ, Al-Nawas B, Walter C. Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 25 years. *Clin Oral Investig*. 2014;18(4):1221-1227. doi:10.1007/s00784-013-1070-8
20. Eskander A, Givi B, Gullane PJ, et al. Outcome predictors in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Laryngoscope*. 2013;123(10):2453-2458. doi:10.1002/lary.24079
21. Dalal AJ, McLennan AS. Cervical metastases from maxillary squamous cell carcinoma: retrospective analysis and review of the literature. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(8):702-706.
22. Beltrami GA, Massarelli O, Demarchi M, et al. Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review. *Oral Oncol*. 2012;48(2):97-101. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.08.012
23. Montes DM, Carlson ER, Fernandes R, et al. Oral maxillary squamous carcinoma: an indication for neck dissection in the clinically negative neck. *Head Neck*. 2011;33(11):1581-1585.
24. Poeschl PW, Seemann R, Czembirek C, et al. Impact of elective neck dissection on regional recurrence and survival in cN0 staged oral maxillary squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2012;48(2):173-178. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.09.006
25. Nicolai G, Lorè B, Prucher G, De Marinis L, Calabrese L. Treatment of N in the upper maxillary tumors. *J Craniofac Surg*. 2010;21(6):1798-1800. doi:10.1097/SCS.0b013e3181f404df
26. Lubek J, El-Hakim M, Salama AR, Liu X, Ord RA. Gingival carcinoma: retrospective analysis of 72 patients and indications for elective neck dissection. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49(3):182-185.
27. Morris LGT, Patel SG, Shah JP, Ganly I. High rates of regional failure in squamous cell carcinoma of the hard palate and maxillary alveolus. *Head Neck*. 2010;33(6):824-830. doi:10.1002/hed.21547
28. Mourouzis C, Pratt C, Brennan PA. Squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate: is there a need for elective neck dissection? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010;48(5):345-348. doi:10.1016/j.bjoms.2009.07.012
29. Kruse ALD, Grätz KW. Cervical metastases of squamous cell carcinoma of the maxilla: a retrospective study of 9 years. *Head Neck Oncol*. 2009;2009(1):28. doi:10.1186/1758-3284-1-2
30. Montes DM, Schmidt BL. Oral maxillary squamous cell carcinoma: management of the clinically negative neck. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(4):762-766.
31. Simental AA Jr, Johnson JT, Myers EN. Cervical metastasis from squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate. *Laryngoscope*. 2006;116:1682-1684.
32. Lin HW, Bhattacharyya N. Survival impact of nodal disease in hard palate and maxillary alveolus cancer. *Laryngoscope*. 2009;119:312-315.
33. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, et al. Head and neck cancers, version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:917-923.
34. Boeve K, Schepman KP, Van der veegt B, et al. Lymphatic drainage patterns of oral maxillary tumors: approachable locations

- of sentinel lymph nodes mainly at the cervical neck level. *Head Neck*. 2017;39(3):486-491. doi:[10.1002/hed.24628](https://doi.org/10.1002/hed.24628)
35. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62(10):e1-34. doi:[10.1016/j.jclinepi.2009.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006). Epub 2009 Jul 23. PMID: 19631507.

How to cite this article: de la Fuente C, Prat-Valero N, Alberola-Ferranti M, et al. Occult metastases of oral maxillary squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*. 2022;1-12. doi:[10.1002/hed.27276](https://doi.org/10.1002/hed.27276)

