

Universidad Autónoma de Barcelona

Departamento de Cirugía

Eficacia diagnóstica de la técnica del ganglio centinela en carcinomas faringolaríngeos

Trabajo de investigación

Autora:

Mireia González Doñate

Directores:

Dr. Juan Lorente Guerrero

Dr. Manuel García López

Barcelona, junio 2011

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. AFECTACIÓN GANGLIONAR EN EL CARCINOMA LARÍNGEO	7
1.1.1. Anatomía del sistema linfático del cuello	7
1.1.2. Patogenia: proceso metastásico regional	10
1.1.3. Importancia pronóstica de la afectación ganglionar en el cáncer faringolaríngeo	12
1.1.4. Enfoque diagnóstico en las adenopatías metastásicas cervicales	12
1.1.5. Tratamiento quirúrgico: vaciamiento ganglionar cervical	15
1.2. CONCEPTO Y DESARROLLO HISTÓRICO DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA.....	16
1.3. METODOLOGÍA DESARROLLADA PARA LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA	17
1.3.1. Inyección del trazador	17
1.3.2. Detección del ganglio centinela	21
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	25
2.1. EL CUELLO N0 EN EL CARCINOMA FARINGOLARÍNGEO.....	25
2.1.1. Empleo de técnicas de imagen en la identificación de metástasis cervicales.....	25
2.1.2. Repercusión clínica de la valoración diagnóstica en el cuello N0	26
2.2. EXPERIENCIA ACUMULADA EN LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN CARCINOMAS DE CABEZA Y CUELLO	27
2.3. APLICABILIDAD DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN CARCINOMAS FARINGOLARÍNGEOS	28
3. HIPÓTESIS	33
4. OBJETIVOS	37
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	37
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	37
5. MATERIAL Y MÉTODOS	41
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PACIENTES MUESTRA	41
5.1.1. Diseño del estudio.....	41
5.1.2. Selección de pacientes	41
5.2. METODOLOGÍA	42
5.2.1. Inyección del radiotrazador	42
5.2.2. Linfogammagrafía	43
5.2.3. Fase operatoria	44
5.2.4. Estudio histopatológico.....	47
5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	47
6. RESULTADOS.....	51
7. DISCUSIÓN.....	57
7.1. EL MAPA LINFÁTICO CERVICAL.....	57
7.2. LIMITACIONES TÉCNICAS	58
7.3. BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA COMO HERRAMIENTA DE ESTADIAJE	61

7.4. USO DE COLORANTES EN LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA DE CABEZA Y CUELLO	61
7.5. PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA	61
8. CONCLUSIÓN	65
9. BIBLIOGRAFÍA	69

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de laringe representa en la actualidad el 3% de los cánceres en el varón en Europa mediterránea, con una incidencia estimada en 2008 de 14,8 por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 7,4 por cada 100.000 habitantes según datos de la *International Agency for Research on Cancers*. En España ocupa el sexto lugar por mortalidad debido al cáncer en los varones. La extensión a los ganglios laterocervicales condiciona el tipo de tratamiento y determina el pronóstico del paciente.¹

1.1. Afectación ganglionar en el carcinoma laringeo

1.1.1. Anatomía del sistema linfático del cuello

La región cervical es muy rica en ganglios linfáticos, existiendo unos trescientos ganglios linfáticos en cabeza y cuello. En 1938, Rouvière describió las vías de drenaje linfático en un círculo de Cunéo y un triángulo de Rouvière. El círculo de Cunéo dispuesto bajo la base del cráneo se compone de un grupo occipital, mastoideo, parotídeo, submandibular y submentoniano. El triángulo de Rouvière está constituido por tres cadenas: la cadena espinal, la cadena cervical transversa y la cadena yugulocarotídea, que a su vez se subdivide en un grupo subdigástrico (incluye el ganglio de Küttner), un grupo supraomohioideo y un grupo infraomohioideo.

Para evitar controversias entre cirujanos y anatomicopatólogos, el servicio de cirugía cervicofacial del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York* propuso la sistematización de los grupos ganglionares cervicales según una clasificación radioquirúrgica que divide la región laterocervical en cinco niveles o sectores. Una evolución de esta clasificación, propuesta por la *American Head and Neck Society* y la *American Academy of Otolaryngology* en 2002, subdivide los niveles I, II y V en subniveles a y b (Fig.1). En el mismo año, la *Unión Internacional contra el Cáncer (UICC)* y el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*² adoptaron una clasificación ganglionar cervical (N) (Tab. 2) común, que se suele integrar en la clasificación tumor-nódulo-metástasis (TNM) que refleja el volumen ganglionar tumoral.

Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay prueba de un tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
Supraglotis	
T1	Tumor confinado a un subsitio de la supraglotis, con movilidad normal de la cuerda vocal.
T2	El tumor invade la mucosa de más de un subsitio adyacente de la supraglotis o la glotis, o una región fuera de la supraglotis (por ejemplo, la mucosa de la base de la lengua, la valécula, la pared media del seno piriforme) sin fijación de la laringe.
T3	El tumor está confinado en la laringe, con fijación de cuerda vocal o invade cualquiera de los siguientes sitios: área poscricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico o corteza interna del cartílago tiroideo.
T4a	El tumor se disemina a través del cartílago tiroideo o invade los tejidos adyacentes a la laringe (tráquea, tejidos blandos del cuello, tiroides o esófago).
T4b	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.
Glotis	
T1	El tumor está confinado en la(s) cuerda(s) vocal(es) (puede comprometer la comisura anterior o posterior), con movilidad normal.
T1a	El tumor está confinado en una cuerda vocal.
T1b	El tumor compromete ambas cuerdas vocales.
T2	El tumor se diseminó hasta la supraglotis o la subglotis, o con deterioro de movilidad de la cuerda vocal.
T3	El tumor está confinado en la laringe, con fijación de una cuerda vocal, o invasión del espacio paraglótico o de la corteza interna del cartílago tiroideo.
T4a	El tumor se disemina a través de la corteza externa del cartílago tiroideo o invade los tejidos más allá de la laringe (tráquea, tejidos blandos del cuello, tiroides o esófago).
T4b	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.
Subglotis	
T1	El tumor está confinado en la subglotis.
T2	El tumor se disemina hasta la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o deteriorada.
T3	El tumor está confinado en la laringe, con fijación de la cuerda vocal.
T4a	El tumor invade el cartílago cricoideo o tiroideo, o invade los tejidos más allá de la laringe (tráquea, tejidos blandos del cuello, tiroides o esófago).
T4b	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.

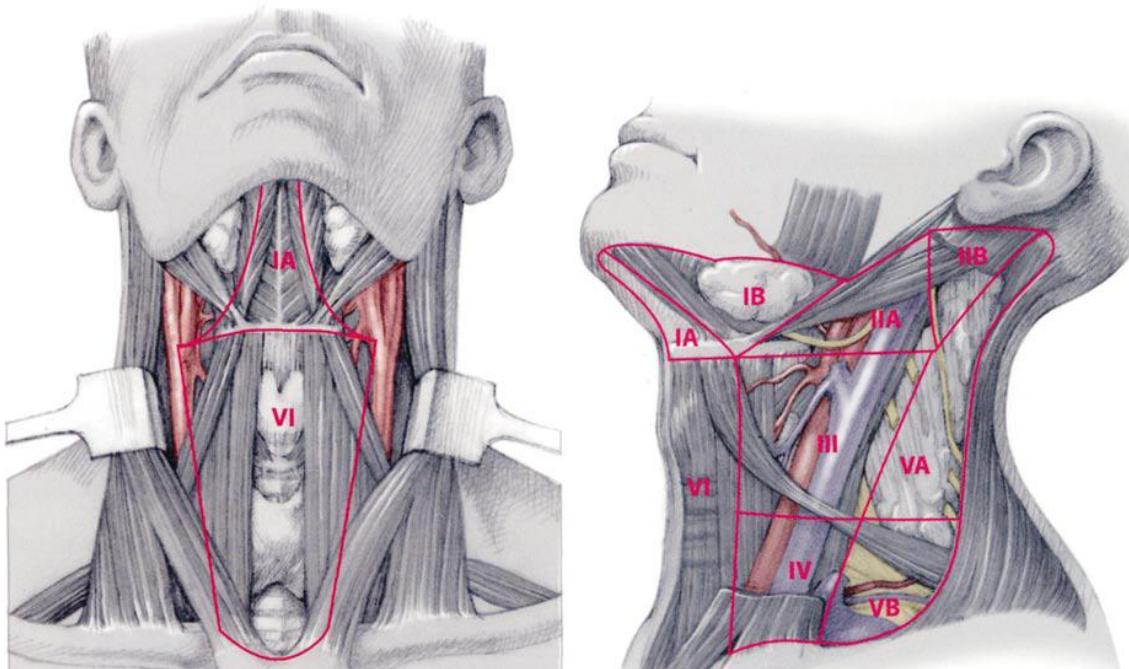
Tabla 1. Definición TNM: Tumor primario (T)³

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su dimensión mayor.
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, >3 cm, pero ≤ 6 cm en su dimensión mayor. Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno >6 cm en su dimensión mayor. Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno >6 cm en su dimensión mayor.
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, >3 cm, pero ≤ 6 cm en su dimensión mayor.
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno >6 cm en su dimensión mayor.
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno >6 cm en su dimensión mayor.
N3	Metástasis en un ganglio linfático, >6 cm en su dimensión mayor.

Tabla 2. Definición TNM: Ganglios linfáticos regionales (N)

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IV A	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-4 ^a	N2	M0
IV B	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 3. Estadio anatómico: Grupo pronóstico



*Fig.1 Clasificación por niveles de los ganglios linfáticos cervicales.
(Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery; Anniko M, Bernal-Sprekelsen M et al. European Manual of Medicine. Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.)*

1.1.2. Patogenia: proceso metastásico regional

Las células tumorales colonizan directamente los vasos linfáticos, provocan una linfangitis carcinomatosa e infiltran los ganglios linfáticos. Las metástasis ganglionares producen a su vez células tumorales que pueden diseminarse por vía linfática o sanguínea.

En la literatura la incidencia de metástasis ganglionares en el carcinoma faringolaríngeo aparece claramente correlacionada con el tamaño del tumor primario y con el grado de diferenciación tumoral. Así tumores de gran tamaño y pobre diferenciación presentan mayor riesgo de extensión ganglionar.⁴

Los tumores de laringe y faringe tienen mayor riesgo de presentar metástasis regionales cuanto más lateral sea la lesión inicial.⁵

Debido a la densa red linfática y a las múltiples anastomosis existentes, una alta proporción de enfermos (30-40%) presentan metástasis ganglionares

bilaterales en el momento del diagnóstico, independientemente de que la lesión sea unilateral o centrada.⁶

Algunas características histomorfológicas del carcinoma primario influyen en el riesgo de presentar metástasis cervicales. Así los tumores endofíticos presentan mayor riesgo de desarrollar metástasis regionales que los tumores exofíticos. Los tumores escasamente diferenciados presentan un riesgo metastásico superior al de los tumores bien diferenciados.⁷

La afectación ganglionar metastásica se produce de forma secuencial y predecible, así que sólo algunos grupos ganglionares tienen mayor riesgo de presentar metástasis regionales en ausencia macroscópica de adenopatías. Dependiendo del nivel en la laringe que se encuentra el tumor primario, la probabilidad de presentar metástasis ganglionares varía, así pues los tumores supraglóticos presentan mayor tendencia a presentar extensión linfática, mientras los tumor glóticos son los que menos frecuentemente desarrollan metástasis linfáticas.

- Nivel supraglótico: éstos son los tumores más linfófilos. El drenaje linfático se realiza por capilares voluminosos y agrupados, situados esencialmente sobre el ventrículo, la banda ventricular y el borde libre de la epiglotis. Atraviesan la membrana tirohiodea y siguen el recorrido del nervio laríngeo superior. Los capilares drenan en los ganglios de la cadena yugulocarotídea, desde el nivel ganglionar subdigástrico hasta el nivel supraomohioideo. Esta red se entrecruza, lo que explica la frecuencia de las extensiones ganglionares bilaterales.
- Nivel glótico: la red linfática es casi inexistente, de ahí la infrecuencia de las afectaciones ganglionares, aunque el ganglio prelaríngeo puede estar afectado en caso de extensión a la comisura anterior.
- Nivel subglótico: el drenaje de la región subglótica lo realizan tres pedículos: un pedículo anterior que atraviesa la membrana cricotiroidea y se une a la yugular interna y dos posterolaterales que atraviesan la membrana cricotraqueal y se dirigen a las cadenas recurrenciales.⁸

1.1.3. Importancia pronóstica de la afectación ganglionar en el cáncer faringolaríngeo

La invasión ganglionar de los cánceres de laringe es, al igual que para el resto de los tumores de las vías aerodigestivas superiores, un elemento fundamental que interviene tanto en la elección terapéutica como en el pronóstico.

La extensión ganglionar cervical constituye el factor pronóstico principal de los cánceres de las vías aerodigestivas superiores y reduce significativamente la supervivencia. La presencia de una adenopatía metastásica unilateral disminuye la supervivencia a la mitad respecto a un estadio ganglionar libre de metástasis (N0). La presencia de adenopatías a ambos lados del tumor primario (T) divide la supervivencia entre cuatro. La presencia de una ruptura capsular la divide entre ocho. La localización de las metástasis ganglionares de los carcinomas cervicofaciales tiene un valor pronóstico. La supervivencia de los pacientes es significativamente peor cuando las metástasis han sobrepasado la primera estación ganglionar, y sobre todo cuando afectan la región supraclavicular.

1.1.4. Enfoque diagnóstico en las adenopatías metastásicas cervicales

La valoración clínica del cuello debe basarse en un interrogatorio clínico, en una buena inspección y, sobre todo, en una palpación del cuello cuidadosa y sistematizada. Debido al alto rendimiento de las pruebas complementarias, actualmente el estudio de las adenopatías metastásicas requiere una de las siguientes pruebas: punción aspiración con aguja fina (PAAF), ecografía cervical (ECO), tomografía computerizada (TC), la tomografía por emisión de positrones acoplada a la tomografía computerizada (18-FDG PET-TC) o resonancia magnética (RM). Todas las técnicas de imagen actuales (TC, RM, ecografía y PET) permiten visualizar las adenopatías centimétricas, pero sin poder afirmar con la sensibilidad y especificidad suficientes si están invadidas o no, sobre todo en caso de micrometástasis.

Las pruebas complementarias utilizadas actualmente son:

1.1.4.1. Punción aspiración con aguja fina con ecografía

Esta técnica presenta una especificidad alta (100%) pero una sensibilidad baja (42-73%)⁹, con una elevada tasa de falsos negativos, por lo que pese

a ser una buena técnica para confirmar el diagnóstico de adenopatía metastásica, sigue siendo una prueba con escasa utilidad en el estudio inicial de adenopatías cervicales.

1.1.4.2. Ecografía cervical

La ecografía cervical, en manos expertas, permite el diagnóstico de adenopatías subclínicas. Sin embargo, es una prueba que sigue siendo dependiente del ecografista. Puede acoplarse a la PAAF, lo que aumenta el rendimiento de la técnica con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100%.

1.1.4.3. Tomografía computerizada

Los criterios radiológicos utilizados que sugieren afectación ganglionar metastásica son el tamaño, captación periférica de contraste, necrosis central y presencia de signos de invasión extraganglionar. Los ganglios normales tienen por lo general un diámetro inferior a 10-15 mm a nivel cervical. Suelen ser bastante homogéneos, con un realce difuso y moderado al inyectar contraste. El hilio suele ponerse de manifiesto como una depresión excéntrica. Sus contornos son bastante regulares.

Los criterios¹⁰ que apuntan a una adenopatía metastásica por TC son:

- Tamaño > 15 mm
- Zonas hipodensas pueden traducir necrosis central o tejido metastásico que realza menos por el contraste que el parénquima ganglionar sano.
- Ruptura ganglionar con infiltración periganglionar en el seno de la grasa periférica y en ocasiones músculo. La invasión puede afectar también al eje yugulocarotídeo, con invasión perivasculares y a veces trombosis yugular.

1.1.4.4. FDG PET-TC

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa permite representar en imágenes el metabolismo biológico, mediante el estudio cinético de vectores moleculares marcados con trazadores radioactivos. En oncología ORL, las lesiones epidermoides (95%)¹¹, presentan un hipermetabolismo intenso con gran captación celular de glucosa marcada

con radioisótopo. La glucosa es fijada por las células neoplásicas, hiperfuncionantes e hipercaptantes.

La resolución intrínseca de los equipos de PET es de 4 mm aproximadamente, sin embargo, debido a propiedades físicas, el tamaño mínimo de las lesiones metastásicas que pueden valorarse *in vitro* es de 8 mm. En la actualidad la tomografía por emisión de positrones, que es una técnica de imagen gammagráfica, se acopla casi de forma sistemática a la tomografía computerizada, permitiendo así mejorar la información espacial o de localización anatómica¹².

La aparición reciente del PET (18-FDG) -TC parece ser beneficiosa en el campo diagnóstico, al permitir en una única exploración, valorar el tumor primario, el estado ganglionar y metastásico, así como posibles segundas neoplasias.

Estudios recientes muestran con esta técnica una sensibilidad del 87% y una especificidad de 90% con una tasa baja de falsos positivos.¹³

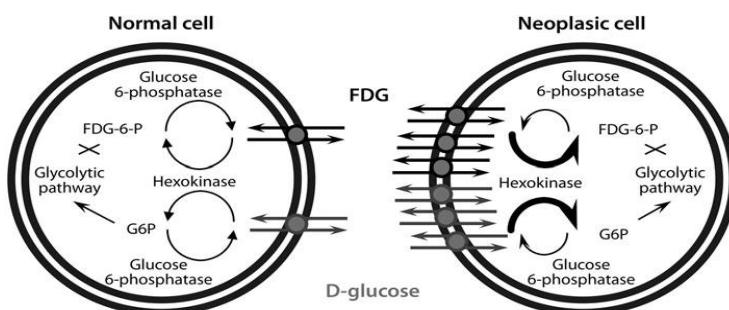


Fig. 2. Metabolismo de la glucosa en una célula normal y en una célula neoplásica.

1.1.4.5. Resonancia magnética

La resonancia magnética se ha visto superada por la ecografía y el TC para el diagnóstico de metástasis ganglionares cervicales debido a su falta de resolución espacial.

Aún así, una técnica futura que utiliza nanopartículas superparamagnéticas (USPIO) permitiría diferenciar los ganglios metastásicos de los ganglios

sanos. Esta técnica aún no está difundida en la práctica, por ser muy restrictiva desde el punto de vista de disponibilidad y económico.¹⁴

1.1.5. Tratamiento quirúrgico: vaciamiento ganglionar cervical

Respecto al tratamiento de las adenopatías en el carcinoma escamoso faringolaríngeo, se sigue el principio general por el cual la actitud terapéutica de los ganglios será en principio la misma que la del tumor primario: quirúrgico o conservador (quimioterapia o radioterapia). En el caso de optar por cirugía del tumor primario, se tratará mediante vaciamiento ganglionar.

Mientras que el tratamiento en casos de metástasis cervicales es generalmente no discutido, el tratamiento del cuello N0 es una cuestión controvertida. Generalmente, dada la alta incidencia de metástasis ocultas (15 a 60%)¹⁵, muchos centros abogan por un tratamiento electivo, ya sea radioterapia o cirugía, en vez de una actitud expectante.

El desarrollo de los diferentes tipos de vaciamientos cervicales parte de dos escuelas diferentes, el planteamiento norteamericano¹⁶, vaciamiento cervical “radical”, “en bloque” de todo el tejido ganglionar cervical, y el planteamiento latinoamericano, resear el tejido ganglionar cervical conservando las estructuras principales. La escuela argentina, liderada por Osvaldo Suárez y desarrollada por sus discípulos defiende que el vaciamiento funcional puede abarcar todos los ganglios del cuello, o solamente a algunos grupos ganglionares, definidos en función de la localización y de la extensión del tumor inicial. César Gavilán, cirujano español, desarrolló el concepto de vaciamiento funcional tras múltiples encuentros con Osvaldo Suárez y convencido de la validez oncológica del mismo, se convirtió en uno de los cirujanos que han contribuido a su difusión en Europa.

Los dos planteamientos tienen idéntico resultado final: la exéresis del tejido ganglionar cervical.

Con el fin de optimizar la eficacia terapéutica, disminuyendo la morbilidad, actualmente existen diferentes tipos de vaciamientos ganglionares cervicales. La clasificación recomendada por el equipo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York* es la clasificación más empleada actualmente a nivel mundial.

1.1.5.1. Vaciamiento completo

- Vaciamiento ganglionar completo (antiguamente denominado radical), reseca además de las áreas ganglionares I hasta V, la vena yugular interna, el músculo esternocleidomastoideo y el XI par craneal.
- Vaciamiento total ampliado, reseca todas las estructuras anteriormente citadas, y además la parótida, la piel circundante u otras estructuras vecinas.
- Vaciamiento completo modificado (antiguamente denominado funcional), reseca las áreas ganglionares I hasta V.
 - Tipo I: Conserva el XI par craneal
 - Tipo II: Conserva el XI par craneal y el músculo esternocleidomastoideo
 - Tipo III: Conserva el XI par craneal, el músculo esternocleidomastoideo y la vena yugular interna

1.1.5.2. Vaciamiento selectivo o parcial

Reseca uno o varios niveles ganglionares.

Aunque las complicaciones de los vaciamientos cervicales sean poco frecuentes en manos de cirujanos expertos, existen complicaciones vasculares, nerviosas y linfáticas. Dentro de las lesiones nerviosas existen las afectaciones del ramo mentoniano del nervio facial, nervio espinal, nervio hipogloso, del nervio vago o del nervio frénico. Las linforragias secundarias son complicaciones poco frecuentes.¹⁷

1.2. Concepto y desarrollo histórico de la biopsia del ganglio centinela

La definición de Morton et al. del ganglio centinela como el ganglio linfático inicial en donde drena el tumor primario es probablemente la definición universalmente más aplicable. El concepto de ganglio centinela asume que todos los ganglios están libres de tumor, siempre que el ganglio centinela no contenga ninguna célula maligna.

El desarrollo histórico del ganglio centinela se inicia en 1948, cuando un estudiante de medicina llamado R. Randall describió la posibilidad de un ganglio de tales características en el carcinoma de laringe y lo denominó

“ganglio delfiano”. El concepto del ganglio centinela fue postulado por primera vez por Gould en 1960¹⁸. La verdadera formulación de la técnica del ganglio centinela no se llevó a cabo hasta 1977, cuando el urólogo R. Cabanas describió el procedimiento en el vaciamiento inguinal. En 1992, Morton et al. Aplicaron la misma idea a la diseminación en el melanoma cutáneo aplicando colorantes vitales. Dos años más tarde, en 1994 fue aplicada con éxito en el carcinoma de mama por Guilliano et al. En 1993, Krag et al introdujeron el uso de trazadores isotópicos coloides y la sonda detectora intraquirúrgica.

Actualmente se sabe que la afectación ganglionar metastásica en la oncología no se produce de forma aleatoria, sino de forma secuencial y predecible. El principio del ganglio centinela se basa en el carácter secuencial de la afectación ganglionar. Así pues, el ganglio centinela corresponde a la primera estación ganglionar de drenaje del tumor.

La localización y consiguiente biopsia selectiva de este primer ganglio nos ofrece una valoración directa de cuál es la diseminación ganglionar global, pudiendo así prescindir de tratamiento cervical profiláctico en los pacientes en cuales el ganglio centinela es negativo. La técnica del ganglio centinela es útil en las localizaciones donde la tasa de invasión ganglionar infraclínica es inferior al 15-25%.

En cirugía cervicofacial, las principales indicaciones son los carcinomas de la cavidad bucal y de la orofaringe, los melanomas de cabeza y cuello, así como algunos cánceres tiroideos. En estas indicaciones tiene cifras elevadas de sensibilidad (superior a 90%) y de especificidad (cercana al 100%), que la convierten en una técnica reproducible, innovadora y prometedora.

1.3. Metodología desarrollada para la biopsia del ganglio centinela

La aparición del PET y, más recientemente, la introducción de la técnica del ganglio centinela en el campo de la oncología otorrinolaringológica (ORL) han revolucionado el papel de la medicina nuclear en el abanico diagnóstico del que dispone el clínico ORL.

1.3.1. Inyección del trazador

Teniendo en cuenta el concepto del ganglio centinela, es evidente que se precisa algún sistema fiable para la detección del mismo *in vivo*, que nos

permite distinguirlo del resto de ganglios y que facilite su biopsia selectiva. La base de este sistema es la inyección de colorantes o trazadores.

1.3.1.1. *Tipos*

- Colorantes
 - Azul de isosulfán
 - Azul vital
 - Azul de metileno
 - Feniloxalato
 - Fluoresceína

Los colorantes idóneos para la biopsia del ganglio centinela son los dos primeros. El resto tiñen el ganglio pero difunden ampliamente por los tejidos circundantes, lo que dificulta la diferenciación entre el ganglio centinela y los ganglios adyacentes.

- Radiotrazadores

La alternativa a los trazadores basados en colorantes son los coloides marcados con isótopos radioactivos, inicialmente el ¹⁹⁸ Au y actualmente el ^{99m} Tc.

Alex y Krag introdujeron en 1993 la utilización de trazadores isotópicos para la técnica del ganglio centinela. Estos trazadores son bien conocidos, ya que se utilizaban anteriormente para el estudio del drenaje linfático en las extremidades inferiores.

El ¹⁹⁸ Au – coloidal fue el primer agente que se utilizó, pero fue rápidamente reemplazado por otros radionúclidos porque emite una alta dosis de radiación y produce necrosis en el punto de inyección.

El tecnecio es un ligero no cuenta con isótopos estables. Su número atómico es el 43 y su símbolo es Tc. Puesto que el tecnecio es inestable, sólo existen pequeñísimas trazas en la corteza terrestre originadas por la fisión espontánea de uranio. El descubrimiento del elemento 43 fue confirmado en 1937 por Carlo Perrier y Emilio Segre a partir de fragmentos descartados del ciclotrón que se habían vuelto radioactivas. Los investigadores

nombraron el nuevo elemento usando la palabra griega *technètos*, que significa artificial, por ser el primer elemento producido de forma artificial de la tabla periódica.

El Tc99m es el radioisótopo más utilizado en la práctica clínica. Emite rayos gamma fácilmente detectables con una energía de 140 keV, y su período de semidesintegración es de 6,0058 horas; es decir, en 24 horas se desintegra quince dieciseisavos del total.

La adicción de distintas sustancias coloides al Tc99m da lugar a los diferentes radiofármacos conocidos. Así pues, el Tc99m se puede combinar con sulfuro de antimonio, sulfuro coloidal, coloides basados en albúmina como el nanocoloide, microagregados o macroagregados de albúmina, seroalbúmina humana, hidroxietil de almidón, dextrano o fitato. El radiofármaco inyectado se compone de un radiotrazador y de una sustancia de transporte coloidal.

1.3.1.2. Mecanismo de acción

Las partículas del radiotrazador migran del espacio intersticial al interior de los vasos linfáticos y allí se mueven gracias a las contracciones y relajaciones rítmicas de la musculatura lisa de estos vasos hasta los ganglios linfáticos. Una vez allí son retenidas mediante fagocitosis por los macrófagos. Los factores que influyen en la migración del trazador son:

- El tamaño de las partículas:

Las partículas con un diámetro del orden de un nanómetro puede atravesar la membrana capilar, lo que provocaría la ausencia de migración por vía linfática. Las de tamaño mayor de 500 nanómetros quedan retenidas en el espacio intersticial del punto de inyección y muestran nula migración. En función del tamaño de las partículas podemos distinguir tres grupos:

➤ Nanocoloide pequeño:

- Diámetro entre 2 y 20 nanómetros
- Incluyen compuestos tecneciacados de seroalbúmina humana (HSA), dextrano o trisulfuro de antimonio
- Gran facilidad de difusión y visualización rápida en canales venosos o linfáticos

➤ Nanocoloide intermedio:

- Diámetro entre 20 y 100 nanómetros
- Incluyen la albúmina nanocoloide, sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, sulfuro de renio y sulfuro de tecnecio en gelatina
- Menor penetración sistémica y buena delimitación de ganglios de drenaje

➤ Nanocoloide gran tamaño:

- Superiores a 100 nanómetros
- Incluyen el sulfuro coloidal de tecnecio no filtrado o la albúmina microcoloidal de tecnecio
- Tendencia a observar menor número de ganglios, y así la posibilidad de ser más selectivos con la detección del ganglio centinela, pero existe también el riesgo de que no se produzca la migración efectiva del trazador a los ganglios y el trazador quede retenido por fagocitos en el lugar de la inyección
- La actividad muscular y respiratoria: aumenta la presión linfática y por lo tanto el flujo.
- La anestesia: se han visto variaciones en relación al anestésico empleado
- El número de partículas
- La invasión metastásica: cuando el ganglio linfático está extensamente invadido por metástasis, no puede atrapar el trazador al perder la función de filtro linfático.

Los trazadores coloideos de que disponemos en estos momentos no han sido ideados para la técnica del ganglio centinela, así que es más que probable que, en el futuro, la investigación radiofarmacológica básica de cómo resultado coloides optimizados para esta indicación.

La experiencia acumulada demuestra que la detección del ganglio centinela con el uso exclusivo de colorante es inferior a la detección del mismo mediante trazador isotópico, combinado o no.

1.3.2. Detección del ganglio centinela

1.3.2.1. *Linfogammagrafía*

La detección del ganglio centinela se puede realizar antes de la intervención mediante una linfogammagrafía. Las imágenes se obtienen en proyecciones frontales o laterales mediante una cámara de centelleo.

1.3.2.2. *Detección intraoperatoria: sonda gamma*

Su fundamento se basa en la detección intraoperatoria de los tejidos que contengan altos índices de radiofármaco.

Al igual que el tumor primario, la afectación metastásica ganglionar se caracteriza por un hipermetabolismo, con independencia del tamaño del ganglio afectado. Por este motivo, la sonda gamma intraoperatoria es una técnica funcional y no morfológica permite detectar micrometástasis ganglionares (de 100 µm de diámetro).

La finalidad es detectar el primer relevo ganglionar del drenaje linfático del tumor, lo que permite estudiar una posible invasión ganglionar en los pacientes con un tumor clasificado inicialmente como T1-3N0.

La localización en quirófano se realiza mediante la sonda de detección gamma intraoperatoria. Permite una medición de la radioactividad presente a nivel del ganglio o de los ganglios centinela y asegura de este modo la exactitud de la identificación. La radioactividad debe ponerse de manifiesto en el ganglio centinela y debe persistir después de la escisión y detectarse *ex vivo*. La tasa de radioactividad en el área ganglionar de drenaje debe volver al nivel basal después de la exéresis del ganglio centinela. En caso contrario, aún puede haber ganglios centinela no extirpados en el área de drenaje.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. El cuello N0 en el carcinoma faringolaríngeo

2.1.1. Empleo de técnicas de imagen en la identificación de metástasis cervicales

El cuello N0 en el carcinoma faringolaríngeo sigue siendo en la actualidad motivo de controversias tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.

Los estudios de TC optimizan valores de sensibilidad, especificidad y eficiencia diagnóstica en relación a la palpación cervical. Actualmente el Tc es una de las mejores técnicas para el estudio de extensión ganglionar en el carcinoma faringolaríngeo. Un grupo de investigación español, dirigido por García FJ. et al¹⁹ , muestra los resultados del TC como diagnóstico regional en los tumores de cabeza y cuello. Se practica un total de 86 Tc de cuello en pacientes diagnosticados de neoplasia de faringe o laringe y posteriormente se compara con los resultados del vaciamiento cervical. En el estudio radiológico se consideran los siguientes parámetros como sugestivos de malignidad: tamaño > 10 mm, márgenes difusos, necrosis central, forma esférica, realce capsular y agrupación de tres o más adenopatías. Se estudian los patrones de imagen por separado, siendo la necrosis central el de mayor sensibilidad y especificidad con 35 y 100% respectivamente. El estudio obtiene una sensibilidad y una especificidad en la palpación de 58 y 82% respectivamente y para la TC del 73 y el 86%.

Altuna et al²⁰ obtiene una sensibilidad y especificidad respectivamente para la TC en su capacidad de detectar extensión regional de 65 y 87%, similar al estudio llevado a cabo posteriormente por el grupo de investigación valenciano encabezado por García FJ.

De ambos artículos se concluye que la sensibilidad y especificidad del TC en el estudio de la extensión ganglionar depende del número de tumores supraglóticos u orofaríngeos que tenga el estudio, ya que estos muestran mayor número de micrometástasis y por ello mayor número de ganglios positivos en la histología pero negativos en la radiología.

En un estadio precoz, las adenopatías no presentan un crecimiento rápido, y por otra parte, un ganglio aumentado de tamaño puede deberse a

inflamación. Esta diversidad de criterio de malignidad explica las diferencias de rendimiento que se encuentran en la literatura entre PET y otras pruebas de imagen.

En un estudio realizado por Schöder y Yeung, la sensibilidad de la PET- FDG ha sido del 87-90%, con una especificidad del 80-93%. Mientras que la RM y la TC presentaban una sensibilidad del 61-97% y una especificidad del 21-100%. Sin embargo, los falsos negativos se deben a un tamaño de las lesiones indetectables por la resolución espacial del PET-TC. Así, las afectaciones ganglionares microscópicas no se pueden identificar y, a pesar de sus buenos rendimientos en el estudio de extensión ganglionar, incluso en caso de resultado negativo (N0), el vaciamiento selectivo profiláctico sigue estando en los protocolos de tratamiento actuales, y la técnica del ganglio centinela sigue teniendo un cierto papel hoy en día.

Respecto al problema del cuello N0, Woolgar et al han encontrado micrometástasis en el 28% de los pacientes con tumor de cavidad oral, clasificados inicialmente como N0, analizando histológicamente el vaciamiento ganglionar cervical. Esta constatación explica también la tasa elevada de falsos negativos de la PET- TC, cuya resolución mínima es de 6 mm, lo que justifica por qué el ganglio centinela es más rentable que la PET- TC para estos cuellos N0.

2.1.2. Repercusión clínica de la valoración diagnóstica en el cuello N0

El cuello con palpación negativa y TC anodino supone en la actualidad un reto al cirujano tanto en la elaboración de un pronóstico a medio plazo como en la elección del procedimiento quirúrgico. Actualmente se acepta que pacientes con más del 20% de riesgo de presentar metástasis subclínicas, basándose en la localización y el tamaño del tumor primario, deberían someterse a un vaciamiento cervical. Esta práctica implica que posiblemente el 80% de estos pacientes sufran un sobretratamiento. Se han realizado muchos estudios que han mostrado o no una diferencia en la supervivencia entre tratamiento electivo y observación del cuello. Hasta ahora no ha sido posible demostrar una influencia pronóstica, y actualmente se aceptan ambas opciones con resultados oncológicos similares. La técnica del ganglio centinela surge como tercera posibilidad terapéutica en el cuello N0, pero se encuentra todavía en fase de validación.

En la actualidad las guías oncológicas mundiales reconocen ambas actitudes, vigilancia y vaciamiento ganglionar selectivos, como tratamiento de elección en este tipo de tumores con cuellos N0²¹. Se está investigando si la técnica del ganglio centinela aporta unos resultados oncológicamente similares y si en un futuro se considera una actitud igual de válida que la actitud expectante o el vaciamiento profiláctico. Algunos estudios defienden el vaciamiento selectivo frente a la actitud expectante, ya que se ha demostrado una reducción de la supervivencia significativa en aquellos pacientes que desarrollan metástasis ganglionares tras el tratamiento inicial.²²

En un futuro, se podrían presentar estas tres opciones como igual de válidas en tumores laringeos T1-3 N0:

- Vigilancia
- Vaciamiento selectivo
- Técnica del ganglio centinela

2.2. Experiencia acumulada en la biopsia del ganglio centinela en carcinomas de cabeza y cuello

Se han llevado a cabo muchos estudios dedicados a la técnica del ganglio centinela en oncología ORL, sobre todo en cavidad oral.

Un metanálisis²³ realizado por Vinidh Paleri recoge los datos de todos los artículos publicados sobre la técnica del ganglio centinela en cavidad oral y orofaringe hasta 2003 recoge los resultados de 19 artículos, 301 pacientes en total afectos de carcinoma de cavidad oral u orofaringe a los que se les practica la técnica de ganglio centinela. Este metanálisis muestra una sensibilidad del 92,6% (85,2-96,4).

Posteriormente se ha efectuado un metanálisis europeo²⁴ a partir de 20 centros participantes, con 379 pacientes y ha sido presentado en la segunda conferencia internacional sobre el ganglio centinela en cabeza y cuello en Zurich . El ganglio centinela se ha identificado en el 97% de casos (366 pacientes). Entre estos, 29% (103) han sido metastásicos y 71% (263) han sido negativos. 4% (11 casos) han presentado una adenopatía metastásica no revelada por la técnica de ganglio centinela. Por tanto, el valor predictivo negativo de la técnica ha resultado ser del 96%.

Teniendo en cuenta los datos aportados durante la conferencia internacional y por los estudios previos, la técnica del ganglio centinela en carcinoma precoz de cavidad oral y orofaringe está suficientemente validada en la actualidad.

2.3. Aplicabilidad de la biopsia del ganglio centinela en carcinomas faringolaríngeos

Tras los buenos resultados iniciales en pacientes afectos de carcinoma de la cavidad oral u orofaringe, la técnica fue introducida para su utilización en pacientes con cáncer faringolaríngeo en 1999 por Werner et al.²⁵

El mismo grupo de trabajo publica posteriormente los resultados preliminares de un estudio²⁶ con 50 pacientes afectos de carcinomas faringolaríngeos. 33 de los cuales presentan una localización orofaríngea, 14 laringeos y 3 hipofaríngeos. Incluye pacientes diagnosticados de N0 por ecografía. Describen la técnica del ganglio centinela en un solo acto quirúrgico. Inicialmente se inyecta 1,2mCI de TC99m-nanocoloide disuelto en 0,2-0,35 ml de suero fisiológico mediante una aguja de 80 mm (Sterican R, B Braun, Melsungen, Germany), con control microscópico en el perímetro del tumor. A continuación, mediante una sonda colimada (Navigator, Gamma Guidance System, autosuture, Toenisvorst, Germany) se realiza la detección intraoperatoria, una vez elevado el colgajo dermoplatismal. Se realiza una medición de control extracorporal una vez resecados los ganglios centinela. Seguidamente se realiza el vaciamiento funcional y finalmente la exéresis del tumor primario. En los pacientes candidatos a resección transoral del tumor primario, ésta se realizó previamente al vaciamiento ganglionar, para facilitar la detección intraoperatoria de los ganglios centinela, eliminando así las señales procedentes del tumor primario. En cuanto a la metodología cabe destacar que este grupo de investigación alemán no utiliza azul de metileno y no requiere de una linfoscintigrafía previa a la cirugía, por lo que la técnica se puede llevar a cabo en un solo acto quirúrgico. Si analizamos los resultados de los 17 casos de tumores de laringe e hipofaringe, en todos ellos se han aislado un mínimo de un ganglio centinela, siendo 24 ganglios en total. 41 de los 50 pacientes han sido negativos para células malignas en los ganglios centinela, siete pacientes han mostrado macrometástasis en el ganglio centinela y un caso micrometástasis en un ganglio centinela. Concluyendo, este estudio han presentado una sensibilidad global de 89% (intervalo de

confianza 63-100%), un 2% de falso negativo (en un caso de carcinoma orofaríngeo) y una predicción del ganglio centinela del 98%.

Un grupo de investigadores españoles, López Mollá C. et al., publica un estudio²⁷ sobre la técnica del ganglio centinela en cabeza y cuello, incluyendo cinco pacientes con carcinoma de cavidad oral y orofaringe y ocho pacientes con carcinoma de laringe. En este caso se inyecta 1 mCi de nanocoloide de albúmina marcada con Tc99m peritumoral bajo anestesia general y por medio de una laringoscopia. Intraoperatoriamente y durante la misma intervención se realiza la detección del ganglio centinela mediante una sonda gamma portátil. A continuación se realiza la adenectomía selectiva de los ganglios que más captan. Seguidamente se realiza un vaciamiento cervical bilateral y la resección del tumor primario. En este grupo, los resultados no han sido tan prometedores. En dos casos (25%) el ganglio centinela ha sido negativo para tumor, apareciendo metástasis en el resto del vaciamiento cervical (falsos negativos).

El grupo de investigación alemán liderado por Jochen A. Werner, publica posteriormente los resultados de sus investigaciones²⁸. Presentan un grupo de 90 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. El estudio incluye 31 pacientes con tumores laríngeos y 4 de hipofaringe, N0 según ecografía y TC. Utiliza la misma metodología descrita por el mismo autor en los estudios preliminares del 2002. En cuanto a los resultados, de los 31 pacientes con tumor laríngeo, 25 no ha presentado infiltración tumoral, 2 casos presentan micrometástasis en el ganglio centinela, y 4 macrometástasis. En los de hipofaringe un caso ha presentado macrometástasis en el ganglio centinela. En tres casos el ganglio centinela identificado como 1, no ha contenido células malignas, mientras que el resto de vaciamiento sí ha contenido metástasis. Si sólo se hubiese estudiado un ganglio centinela, un 39% de pacientes hubiesen sido falsos negativos. Este estudio demuestra también, que se debe resecar más de un ganglio centinela, ya que un tumor de cabeza y cuello puede presentar más de un ganglio centinela. Hasta un 5 % de casos ha presentado un drenaje atípico, o no secuencial. El estudio ha concluido que la técnica del ganglio centinela identifica hasta en un 97% de casos correctamente el estadio ganglionar.

Los estudios sobre el ganglio centinela en tumores faringolaringeos se extienden a otros continentes y recientemente un grupo de investigadores

japoneses, dirigidos por Masayuki Tomifuji, MD, ha publicado una serie²⁹ de 20 casos de tumores faringolaríngeos operados mediante técnica de ganglio centinela. Este grupo de trabajo inyecta 74 MBq/mL de Tc99m-fitato solución el día previo a la cirugía mediante anestesia tópica y fibroendoscopia flexible. Tres horas más tarde se realiza linfoescintigrafía. Se definen como ganglio centinela todos aquellos ganglios que contengan diez veces más radioactividad que el tejido circundante. En el estudio la identificación del ganglio centinela ha sido del 100%. El porcentaje final de metástasis oculta ha sido del 30%, la sensibilidad del 83%, la especificidad del 100%, la tasa de falsos negativos del 7% y la precisión del 95%.

Recientemente ha sido publicado por un grupo de investigadores belgas, Georges Lawson et al., un estudio³⁰ piloto sobre la técnica del ganglio centinela en carcinomas supraglóticos. En cuanto a la técnica, este grupo inyecta un mCi de Tc99mnanocoloide disuelto en un mL de suero (Nanocoll R) submucoso en una microcirugía con anestesia general y bajo visión endoscópica de forma peritumoral y tumoral, cinco inyecciones con la misma cantidad de marcador. Durante el mismo acto se realiza primero la laringectomía supraglótica láser y seguidamente el vaciamiento cervical bilateral asistido por una sonda. Se utiliza una sonda y se extirpa el ganglio que más capta mediante una incisión pequeña. Se extirpan todos los ganglios que captan más del 10% del tumor primario. Se identifican según el grupo ganglionar. Seguidamente se lleva a cabo un vaciamiento ganglionar bilateral radical modificado de la región I a la VI. El estudio incluye 29 pacientes. En todos (100%) los pacientes se han identificado al menos un ganglio centinela. 22 de los 95 ganglios considerados centinela han sido positivos para malignidad. Los restantes 73 han sido negativos. En estos 73 ganglios, los vaciamientos ganglionares bilaterales no han mostrado metástasis ocultas en ningún caso. Se ha observado así una sensibilidad del 100% (48-100). La especificidad ha sido del 78% (64-88) y el valor predictivo negativo del 100% (91-100).

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

El estado del ganglio centinela predice la diseminación linfática regional en los pacientes con carcinoma faringolaríngeo de forma efectiva. Por lo tanto, su biopsia selectiva puede utilizarse para ahorrar un vaciamiento ganglionar profiláctico.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Los objetivos que nos planteamos hacen referencia a la práctica de la biopsia del ganglio centinela en carcinomas faringolaríngeos.

4.1. Objetivo principal

- Validar la eficacia diagnostica de la técnica del ganglio centinela en los carcinomas faringolaríngeos T1-3 N0 como herramienta de estadiaje.

4.2. Objetivos secundarios

- Establecer un protocolo de actuación multidisciplinar para la realización de la biopsia del ganglio centinela.
- Determinar el patrón de drenaje linfático de este tipo de tumores.
- Comparar su utilidad versus el estadiaje convencional con clínica y tomografía computerizada.
- Validar la técnica isotópica para la localización del ganglio centinela: linfogammagrafía y gamma-cámara portátil.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio y pacientes muestra

5.1.1. Diseño del estudio

Entre noviembre 2009 y diciembre 2010 se han estudiado prospectivamente 11 pacientes diagnosticados de carcinoma faringolaríngeo en estadio inicial. En todos se ha realizado una adenectomía selectiva del ganglio centinela e inmediatamente después un vaciamiento cervical, junto con la exéresis del tumor primario.

El procedimiento de inyección y la cirugía se ha llevado a cabo por sólo dos cirujanos experimentados.

El estudio ha sido aprobado por el Comité ético de nuestro centro.

5.1.2. Selección de pacientes

5.1.2.1. *Criterios de inclusión*

- Carcinoma faringolaríngeo T1-3 estadificado por historia clínica y TC.
- N0 por palpación cervical y TC.
- Candidatos a tratamiento quirúrgico como primera opción según los protocolos actuales del Comité de tumores faringolaríngeos de nuestro centro.
- Todos los enfermos recibieron información detallada del procedimiento y aceptaron participar en el estudio firmando un consentimiento informado.

5.1.2.2. *Criterios de exclusión*

- Cirugía previa faringolaríngea o cervical
- Radioterapia previa de cabeza y cuello
- Pacientes que rechazan participar en el estudio

5.2. Metodología

En la fase preoperatoria se ha efectuado a todos los pacientes una historia clínica y exploración ORL completa junto con un preoperatorio y estudio de imagen con TC cervical.

5.2.1. Inyección del radiotrazador

5.2.1.1. Trazador

Se ha utilizado como trazador nanocoloide marcado con TC 99m con un volumen de inyección de 0,1-0,2 mL y con una dosis total de 4 mCI.



Fig. 3 Imagen del contenedor para el radiotrazador, la aguja chiba y el tubo de microcirugía.

5.2.1.2. Técnica de inyección

El radiotrazador se ha inyectado con la técnica de microcirugía endolaríngea. Se han inyectado 0,1-0,2 mL de trazador, mediante una aguja chiba (18Gx9cm, TSK Japan), peri e intratumoral.

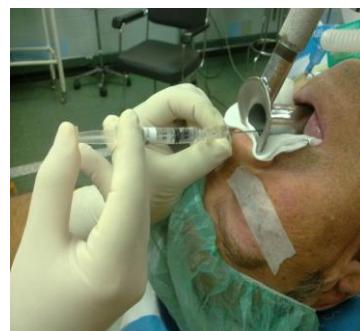
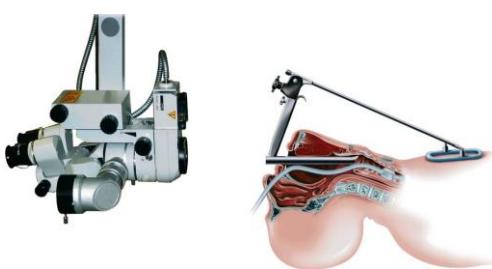


Fig. 4 Imagen de la microcirugía endolaríngea con inyección de radiotrazador

5.2.2. Linfogammagrafía

La linfogammagrafía se ha practicado antes de la cirugía del ganglio centinela en todos los casos, entre un mínimo de treinta minutos y un máximo de cinco horas tras la administración del trazador, con la intención de identificar los ganglios y su localización.

Se han obtenido imágenes planares anteriores, oblicuas y laterales, e imágenes topográficas fusionadas de SPECT-TC (*Fig. 5*).

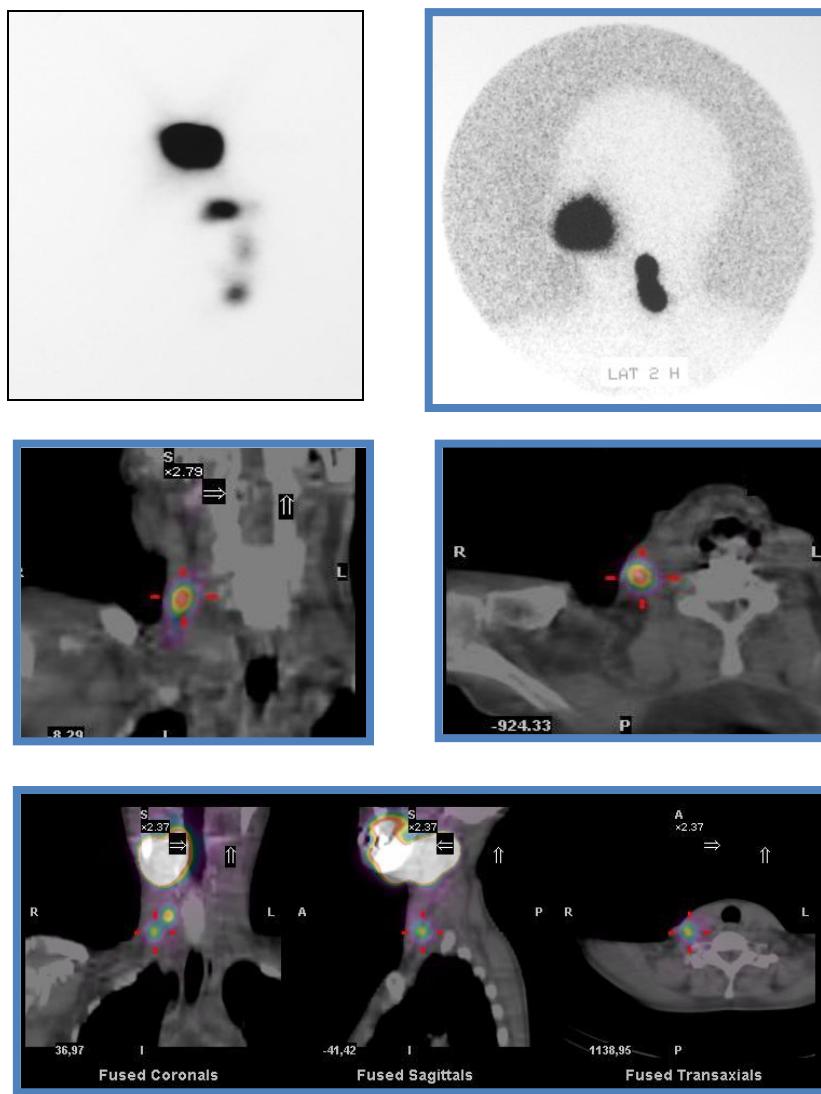


Fig. 5. (A) Imágenes planares. (B) Imágenes del SPECT-TC.

5.2.3. Fase operatoria

Con la información previa de las imágenes de la linfogammagrafía, en quirófano se ha procedido a la adenectomía selectiva del ganglio centinela, seguido del vaciamiento ganglionar cervical selectivo bilateral y por último la exéresis del tumor primario.

En colaboración con el Servicio de Medicina Nuclear se ha localizado con el detector sonda gamma portátil (*Fig. 6*) el ganglio centinela y se ha realizado su exéresis. Durante el rastreo se ha considerado indicativo de ganglio centinela una relación de cuentas por segundo de diez a uno, como mínimo, respecto al tejido graso circundante.



Fig. 6 Gammacámara portátil con sonda de rastreo.

Una vez identificado el ganglio centinela se ha disecado y se ha enviado para su estudio anatomopatológico, debidamente etiquetado y señalando la cadena linfática y la localización en la que se ha encontrado.

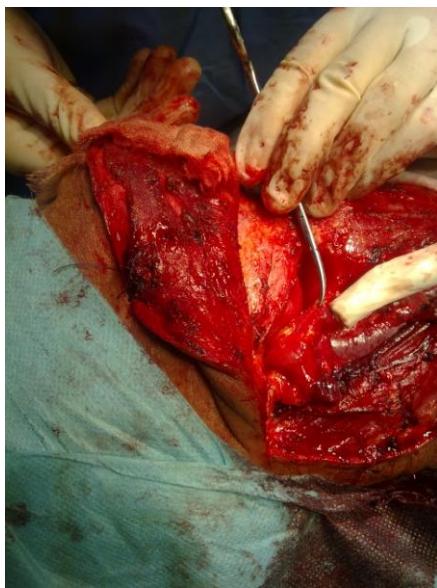


Fig. 7. (A) Elevación del colgajo dermoplatismal y rastreo con sonda gamma. (B) Angulación en sentido contrario al tumor primario de la sonda gamma.

Una vez realizada la exéresis del ganglio o los ganglios centinela, se ha proseguido a su estudio ex vivo (Fig. 8), y se han contabilizado las cuentas por segundo de cada uno de los ganglios extirpado, identificando como ganglio centinela el de mayor captación y ordenándolos en función de su captación.



Fig. 8 Contaje de las cuentas por segundo de los ganglios extirpados.

Después se ha proseguido con el resto del vaciamiento cervical selectivo bilateral y se ha enviado para estudio anatomo patológico. A

continuación se ha comprobado que no han quedado restos de radioactividad en la zona del vaciamiento (Fig. 9).

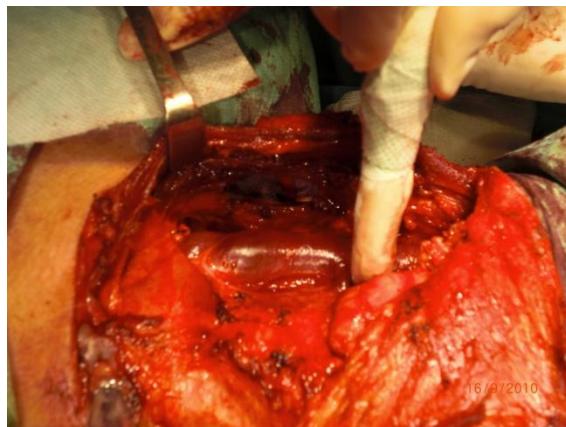


Fig. 9. Rastreo cervical mediante la sonda gamma

Por último se ha procedido a extirpar el tumor primario en el mismo acto quirúrgico.

En cuanto a la metodología empleada, los resultados referentes al radiotrazador y a su inyección, así como su detección se recogen en la siguiente tabla.

Tamaño muestral	11
Localización	Laringe
Dosis total	4 mCi
Inyección	3-4 inyecciones: intra y peritumoral
Volumen total	0,1-0,2 mL
Detección	30 min- 6 horas
linfogammagrafía	
Detección intraquirúrgica	24 horas

Tab. 4. Características metodológicas de la inyección/ detección de radiotrazador.

5.2.4. Estudio histopatológico

El estudio anatomicopatológico del ganglio centinela pretende la búsqueda de metástasis y micrometástasis mediante técnicas de tinción e inmunohistoquímica. En el GC debidamente etiquetado y fijado en formol, se han realizado secciones transversales al eje menor, paralelas, con un espesor de 2 mm de la totalidad del ganglio. Cada una de las secciones ha sido incluida en un bloque de parafina, que a su vez se han preparado en 5 laminillas que han incluido de 3 a 5 cortes, según el diámetro de la sección, numerados del 1 al 5. Los cortes impares se han teñido con hematoxilina eosina y los pares se han reservado para inmunoperoxidasa que se han procesado si los cortes de hematoxilina eosina resultan negativos para micrometástasis. En el resto del vaciamiento ganglionar se han incluido todos los ganglios identificados; los mayores de 2,5 mm se han diseccionado por el eje mayor y se han incluido una de las dos mitades, los ganglios de 2,5 mm o menos se incluyen en su totalidad.

5.3. Análisis estadístico

La base de datos se ha exportado para análisis estadístico al programa SPSS-V17.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

Se han incluido en el estudio de validación de la técnica del ganglio centinela en laringe 11 pacientes consecutivos afectos de carcinoma escamoso faringolaríngeo en estadio inicial (T1-3, N0), tratados con cirugía. A todos se les ha practicado, en el período comprendido entre noviembre 2009 y diciembre 2010, en el Servicio de Otorrinolaringología y Patología cervicofacial del Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, una laringectomía total o parcial y un vaciamiento ganglionar cervical bilateral selectivo, realizando también un mapa linfático pre e intraquirúrgico con tecnecio, para la detección del ganglio centinela.

La muestra se compone de 11 pacientes, todos ellos varones, con una edad media de 66,9 años (rango: 52-76).

El estadiaje inicial se ha realizado en todos los casos mediante palpación cervical, endoscopia laríngea y TC cervical. Se ha obtenido la siguiente distribución.

Nº paciente	Localización	TNM	Estadio
1	Supraglotis	T1N0	E1
2	Supraglotis	T2N0	E2
3	Supraglotis	T1N0	E1
4	Subglotis	T2N0	E2
5	Subglotis	T3N0	E3
6	Subglotis	T3N0	E3
7	Supraglotis	T1N0	E1
8	Supraglotis	T3N0	E3
9	Supraglotis	T2N0	E2
10	Supraglotis	T3N0	E3
11	Subglotis	T2N0	E2

Tabla 6. Localización y estadio de los casos.

No se ha observado drenaje del trazador en 3 de los 11 pacientes (3/11). Se ha conseguido así una correcta realización de la técnica en 8 de 11 pacientes. En dos de los tres casos fallidos se ha identificado un patrón de captación anómalo en la linfofotograma debido a fallos técnicos.

El tipo de técnica quirúrgica ha sido la laringectomía total en cinco casos, la laringectomía supraglótica por abordaje cervical en cinco casos y en un caso se ha practicado una laringectomía supraglótica transoral mediante láser CO2.

Se han estudiado un total de 22 ganglios centinela. Se han identificado una media de 2 ganglios por paciente (error típico de la media 0,467; rango de 0 a 5). Los ganglios detectados mediante linfofotograma y SPECT-TC y los identificados intraoperatoriamente han coincidido en todos los casos (correlación del 100%).

El ganglio centinela 1, o el ganglio con mayor captación en cada paciente ha captado una media de 269,71 cuentas por segundo (error típico de la media 105,520; rango de 33 a 850). El segundo ganglio ha captado 109,29 de media (error típico de la media 25,575; rango de 11 a 187). En la tabla inferior se puede leer la relación de cuentas por segundo de todos los ganglios.

	GC 1	GC 2	GC 3	GC 4	GC 5
Media cps	269,7	109,3	71,5	42	24
Error típico de la media	105,5	25,6	26,1	0	0
Mínimo	33	11	26	42	24
Máximo	850	187	122	42	24

Tabla 7. Captación de los ganglios centinela. Cps: cuentas por segundo. GC: ganglio centinela.

En cuatro pacientes el drenaje ha sido unilateral, mientras que en tres ha sido bilateral.

Se han hallado un 40,90% de ganglios centinela en N II, un 31,8% en N III y un 27,3% en N IV.

En total se han realizado 11 vaciamientos bilaterales, que supone 22 vaciamientos ganglionares cervicales y se han identificado 9,73 ganglios de media en los vaciamientos cervicales derechos (error típico de la media 1,471) y 8,64 ganglios de media en el vaciamiento izquierdo (error típico de la media 1,754), excluyendo los ganglios centinela que se han enviado a anatomía patológica por separado.

El tamaño (diámetro máximo) de los ganglios centinela se observa en la tabla inferior. Véase que no es más grande el que más capta.

	GC 1	GC 2	GC 3	GC 4	GC 5
Media (cm)	1,2625	1,4000	0,8500	1,00	1,50
Error típico de la media	0,12092	0,3000	0,20616	0	0

Tabla 8. Tamaño de los ganglios centinela. Cm: centímetros. GC: ganglio centinela.

Se han observado metástasis ganglionares en tres de los once pacientes estudiados inicialmente como N0. En un caso se ha hallado una micrometástasis en uno de los ganglios centinela, en otro caso se ha hallado metástasis en uno de los ganglios centinela y también en el resto del vaciamiento, y por último en uno de los casos en dónde el tecnecio no ha drenado a ganglios, un vaciamiento cervical ha presentado cuatro ganglios positivos para células malignas. Así pues la tasa de metástasis ocultas ha sido de 3/11 pacientes.

En ocho de los once pacientes (73%) el ganglio centinela predijo correctamente es el estadio del resto del cuello. En tres casos la técnica del ganglio centinela no identificó el ganglio correctamente. En ningún caso (0%) el ganglio centinela fue negativo para tumor apareciendo metástasis en el resto de ganglios (falsos negativos).

Paciente	Localización	Ganglio centinela	AP ganglio centinela	AP vaciamiento
1	Supraglotis	N II dch N III dch	Negativo tumor	Negativo tumor
2	Supraglotis	N II dch N II dch	Negativo tumor	Negativo tumor
3	Supraglotis	NIII dch N II izq	Positivo tumor	Positivo tumor
4	Subglotis	N II dch NIII dch NIII dch	Negativo tumor	Negativo tumor
5	Subglotis	N III izq N II izq NIV izq	Negativo tumor	Negativo tumor
6	Subglotis	N II dch N III dch N IV dch N IV izq N III izq	Positivo micrometástasis	Negativo tumor
7	Supraglotis	N II izq N IV izq	Negativo tumor	Negativo tumor
8	Supraglotis			Negativo tumor
9	Supraglotis	N IV dch N II izq N IV izq	Negativo tumor	Negativo tumor
10	Supraglotis			Negativo tumor
11	Subglotis			Positivo tumor

Tabla 9. Localización de los ganglio centinela y relación entre invasión metastásica del ganglio centinela y del resto de vaciamiento ganglionar en cada caso. N: nivel cervical. AP: anatomía patológica.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La posibilidad de aplicar el concepto del ganglio centinela en el campo del cáncer faringolaríngeo es una cuestión que está siendo objeto de estudio por varios grupos de investigación internacionales en los últimos años con resultados contradictorios. Si se demostrara que la biopsia del ganglio centinela tiene una suficiente sensibilidad para prescindir de un tratamiento cervical profiláctico se produciría un sustancial ahorro económico y lo más importante, una disminución significativa de morbilidad para el paciente. Existen pocos estudios debido a los problemas metodológicos y a la dificultad de acceso de dichos tumores.

7.1. El mapa linfático cervical

El primer ganglio linfático no es necesariamente el mismo que el primer ganglio linfático pronosticado por mapas anatómicos. Puede ser que el ganglio centinela no represente el primer ganglio linfático de un mapa linfático generalizado, sino más bien, el primer recipiente linfático fisiológico único para cada paciente. En nuestra muestra observamos ganglios centinela en tres niveles (II, III y IV).

En nuestra serie hemos observado también la falta de correlación entre tamaño y captación. El ganglio de mayor tamaño no es necesariamente el de mayor captación, y por tanto no está demostrado que sea la primera estación de drenaje de linfa, o en este caso, de células neoplásicas.

Actualmente se consideran ganglios centinela todos los ganglios que captan más de un 10% respecto a los tejidos circundantes. Un tumor en la cabeza y cuello suele mostrar más de un ganglio centinela. Al igual que en la literatura, consideramos necesario analizar todos aquellos ganglios hipercaptantes y no sólo el de máxima captación. Algunos ganglios serían infravalorados si sólo se analizara el de mayor captación. En nuestra serie, se han identificado una media de 2 ganglios por paciente (rango de 0 a 5). En un caso, el segundo ganglio por orden de captación presentó una micrometástasis, mientras que el ganglio centinela con mayor captación estaba libre de células malignas.

7.2. Limitaciones técnicas

Según el estudio preliminar realizado en nuestro centro, existen una serie de limitaciones y problemas con la técnica del ganglio centinela en tumores faringolaríngeos:

El tumor primario se encuentra muy próximo a las cadenas ganglionares cervicales, dificultando así la detección por gammagrafía y posteriormente por la gammacámara portátil del ganglio centinela. Por lo general se intenta angular la sonda gammagráfica en sentido contrario al tumor primario para evitar las interferencias ocasionadas por el tumor primario. Cabe destacar que en los tumores de cavidad oral este problema es mayor que en los casos de tumores faringolaríngeos. En nuestro estudio, todos los ganglios detectados en la linfoescintigrafía se han detectado posteriormente en el acto quirúrgico mediante la sonda portátil, y gracias a la angulación de la misma, en ningún caso hemos tenido problemas en distinguir la captación proveniente del tumor primario de la señal procedente de la adenopatía.

La exéresis del tumor primario antes o después de la detección del ganglio centinela es motivo de controversia. Por un lado algunos autores apuntan hacia una redistribución del drenaje linfático tras la exéresis del tumor primario. Por otro lado la exéresis previa del tumor primario disminuye la actividad producida por el mismo, y facilita la detección del ganglio centinela³⁰. En nuestro caso, la exéresis del tumor primario se ha realizado tras la detección del tumor primario y no ha originado problemas en ningún caso. Cabe destacar, que en nuestro estudio hemos realizado la detección intraquirúrgica del ganglio centinela tras la elevación del colgajo dermoplasmal. Futuros estudios deberán ir encaminados a comprobar si con un abordaje mínimo, también resulta posible la identificación del ganglio centinela sin extirpar previa del tumor primario.

La inyección intramucosa de tecnecio 99 presenta algunas complicaciones en los tumores de laringe. Debido a la localización del tumor primario, se requiere una anestesia general para la inyección del trazador. Hemos utilizado una técnica en dos pasos, ya que permite la realización de una linfoescintigrafía y un SPECT-TC previos a la identificación del ganglio centinela. Pese que algunos autores abogan por una técnica en un solo paso, prescindiendo de las imágenes previas, pensamos que la información obtenida previa, en un momento de estudio de una técnica facilita la posterior detección intraquirúrgica. En nuestra serie, han coincidido en un

100% la detección de ganglios en las imágenes previas y en las quirúrgicas. Podríamos plantear el ahorro de gammagrafía y SPECT TC previo con la experiencia del cirujano y del equipo de medicina nuclear.

Se conoce que el tiempo de migración del tumor primario a los ganglios linfáticos es inferior a 30 minutos y la radioactividad se estima que dura de 3 a 6 horas tras la inyección. Estos datos se basan en los estudios previos cavidad oral y orofaringe, pero existen datos insuficientes para extrapolrar estos datos a tumores faringolaringeos. En nuestra serie la detección se ha realizado entre 30 minutos y cinco horas tras la inyección. Se han realizado dos mediciones en la mayoría de los casos, una precoz (30-90 minutos tras inyección) y una tardía(2-5 horas). No se ha visto relación entre éxito o fallo de la técnica y el tiempo tras la inyección. En todos los casos se ha observado el mismo número de ganglios en la detección precoz y en la tardía, pero si se ha observado una disminución en la contaminación en la detección tardía. Pasadas 24 horas de la inyección, en la detección intraoperatoria se han identificado los mismos ganglios que los del día previo en la linfoescintigrafía. Consideramos pues, que en los tumores de laringe, la radioactividad ya se detecta a los 30 minutos tras la inyección, que la contaminación disminuye a lo largo de las horas, y que la radioactividad perdura 24 horas.

La localización y la fisiología de la laringe, así como la necesidad de una inyección intramucosa de una lesión relativamente pequeña, muestra en ocasiones una extrusión del trazador hacia el esófago. Debido a la posición durante la inyección y a las posteriores manipulaciones de la zona tumoral por el tubo de anestesia, no es infrecuente observar radiotrazador en otras localizaciones como cavidad oral, piel o incluso en algún caso cavum. En nuestro estudio, pese a tener algunos casos de contaminación importante, no se ha visto correlación con la detección del ganglio centinela.

Otro aspecto destacable es la importancia de la experiencia del equipo quirúrgico, no sólo del especialista de medicina nuclear en cuanto a la identificación previa e intraquirúrgica del ganglio, sino también de los cirujanos. Un estudio realizado por Derossis³¹ analizó 2000 casos consecutivos de biopsia de ganglio centinela, en los que comparó los resultados de los primeros 500 con el resultado de los últimos 5000. Obtuvo un aumento del porcentaje de detección con radiotrazador de 86 % a 94%.

Estudio	N	Localiza-ción	Dosis total	Inyección	Detección radiotrazador	Cirugía
Wagner et al.³²	30	Oral	20MBq	2 peritumoral de 0,05 mL cada uno	60 min tras administración	Mismo día
Lopez et al.³³	10	Oral	22.2MBq	4 peritumoral de <0,5 mL total	4-24 horas tras administración	Mismo día
Werner et al.	90	Oral, faringe, laringe	1,2 mCi	4 peritumoral 0,2-0,35 mL	30 min	Mismo día
Thomsen et al.³⁴	37	Oral	20 MBq	4-6 peritumoral 0,2 mL total	30-60 min tras administración	Mismo día
Terada et al.³⁵	12	Oral	18,5 MBq	4 peritumoral, volumen desconocido	Desconocido	Mismo día
Bilde et al.³⁶	34	Oral	120 MBq o 60 MBq	4 peritumoral, 0,2 mL total	30 y 90 min tras administración	Mismo día o día siguiente
Khafif et al.³⁷	20	Oral	74 MBq	4 peritumoral, 0,4 mL cada punción	0 – 24 horas	Día siguiente
Keski-Säntti et al.³⁸	15	Oral	74 MBq	1-2 peritumoral, 0,2 mL total	Desconocido	Día siguiente
Tomifuji et al.	20	Laringe	17 MBq	3-4 peritumoral, 0,2 mL total	3 horas	Día siguiente
Lawson et al.	29	Supraglotis	1 mCi	5 centro y peritumoral, 1 mL total	2 horas	Mismo día

Tabla 10. Comparación de la metodología en la técnica del ganglio centinela en cabeza y cuello ³⁹. N: tamaño muestral.

7.3. Biopsia del ganglio centinela como herramienta de estadiaje

Consideramos que la práctica de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con tumores faringolaríngeos y cuellos N0, abre una posibilidad de estadiaje mínimamente invasiva, que contribuirá al avance de la cirugía de cabeza y cuello. Actualmente se plantea el vaciamiento selectivo o la biopsia del ganglio centinela como una herramienta de estadiaje, no sólo terapéutica. En nuestra muestra, dos pacientes de 11, inicialmente clasificados como N0, tenían adenopatías invadida macroscópicamente. En un paciente se observó una micrometástasis en uno de los ganglios centinela, sin embargo, para determinar las implicaciones clínicas y pronósticas de éstas se precisan de estudios a más largo plazo. La técnica del ganglio centinela mejora así el estadiaje inicial.

7.4. Uso de colorantes en la biopsia del ganglio centinela de cabeza y cuello

El empleo de colorantes en los carcinomas de cabeza y cuello presentan algunas desventajas importantes.

Principalmente el uso de colorantes dificulta la visión macroscópica de los márgenes quirúrgicos sanos.

Por otro lado, los ganglios centinela suelen ubicarse en planos profundos del cuello, donde la visión del colorante es escasa.

Se ha descrito una reacción anafiláctica (Longnecker et al, 1985), debido a la zona de inyección (laringe) una mínima reacción de inflamación puede tener consecuencias fatales.

Se postula también una peor cicatrización de los tejidos, aunque no ha sido demostrado por ningún autor.

7.5. Perspectivas futuras de la técnica del ganglio centinela

Actualmente la cirugía transoral mediante láser se está extendiendo en el tratamiento de los tumores en estadios precoces de laringe. En un futuro, se espera un aumento de la cirugía transoral robótica. En estos casos especialmente, el cirujano se plantea el dilema de la necesidad de un vaciamiento cervical profiláctico, ya que pasa de un abordaje transoral a un abordaje cervical. Pensamos que la biopsia del ganglio centinela adopta un papel fundamental en estos pacientes. La extirpación del tumor primario por

abordaje transoral y la biopsia del ganglio centinela, ya sea por PAAF, ECO-PAAF o adenectomía, pueden ahorrar en muchos casos un abordaje externo, con resultados oncológicos igualables al vaciamiento cervical profiláctico.

Para ser mínimamente invasivos sería necesario identificar el ganglio centinela sin necesidad de elevar el colgajo dermoplatismal. Ello obliga a identificar ganglios profundos a través de una mínima incisión cervical. Si existen varios ganglios centinela, en vez de múltiples incisiones centimétricas, se puede optar por PAAF o por una adenectomía endoscópica.⁴⁰

En el campo de la medicina nuclear se están produciendo también avances importantes. Por un lado se están investigando radiotrazadores y coloides específicos para cada órgano. Por otro lado se está estudiando la utilización de una nueva sonda de doble cabezal, que permite obtener imágenes en tres dimensiones a tiempo real.

8. CONCLUSIÓN

8. CONCLUSIÓN

La detección del ganglio centinela mediante linof gammagrafía o SPECT-TC coincide con la captación intraquirúrgica mediante sonda gamma portátil. Se podría plantear en un futuro la necesidad de pruebas de imagen previas a la cirugía.

Para la realización de esta técnica se requiere de un equipo multidisciplinar, experimentado en la técnica del ganglio centinela. Resulta imprescindible un anatomo patólogo, un radiólogo un médico nuclear y un cirujano familiarizados con el procedimiento y coordinados entre sí.

En el cuello existe más de un ganglio centinela para cada tumor. El primer ganglio de drenaje no equivale obligatoriamente al de mayor tamaño o mayor captación. Se deben analizar todos los ganglios que capten 10 veces más que el tejido circundante.

El TC ha mostrado un porcentaje de falsos negativos del 27%. La técnica del ganglio centinela predice correctamente el estado ganglionar cervical en un 100%, siempre y cuando la técnica se lleve a cabo correctamente y se identifique el ganglio centinela. No se ha logrado identificar un ganglio centinela en un 27% de los pacientes.

El ganglio centinela predice el estado de diseminación linfática en un 100 % de casos correctamente, siempre y cuando se detecte el ganglio. No ha sido posible detectar los ganglios centinela en un 27% de los casos.

Es necesario ampliar la muestra para obtener mejores resultados y validar la eficacia de la técnica de una forma estadísticamente significativa.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Franceschi S, bidoli E, Herrero R, et al. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral oncol* 2000;36 (1): 106-15
- ² Cancer staging Handbook from the AJCC Cancer staging Manual. New York: Springer Verlag 2002
- ³ Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer 2010; pp 57-67
- ⁴ Esposito ED, Motta S, Cassiano B, et al. Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124:253-257
- ⁵ Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446-9
- ⁶ Lutz CK, Johnson JT, Wagner RL, Myers EN, Supraglottic carcinoma: patterns of recurrence. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:12-7
- ⁷ Zanaret M, Paris J, Duflo S. Vaciamientos ganglionares cervicales. EN: EMC, Elsevier 2006; E-46-470
- ⁸ Lefebure JL, Chevalier D. Cancer de laringe. EN: EMC, Elsevier 2006; E-20-710-A-10
- ⁹ Ross GL, Soutar DS, Mac Donald DG, Shoaib T, Camilleri IG, Robertson AG. Improved Staging of cervical metastasis in Clinically Node-Negative Patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2004;11(2):213-218
- ¹⁰ García Callejo FJ, Dualde Beltrán D, Benlloch Ramos E et al. Empleo de patrones de imagen en la identificación de metástasis cervical mediante tomografía computerizada en tumores de cabeza y cuello. *Acta otorrinolaringol esp* 2008;59(6):257-62
- ¹¹ Marandas P. Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actuelles. Collection ORL. Paris: Masson; 2004

-
- ¹² Vermeeren L, Klop WMC, van den Brekel MWM, et al. Sentinel node detection in head and neck malignancies:innovations in radioguided surgery. *Journal of oncol* 2009
- ¹³ Stokkel MP, ten Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surgery* 2000;231:229-34
- ¹⁴ Pessey JJ, Rose X, Vergez S. Adenopatias cervicales. EN: EMC, Elsevier 2009; E-20-870-A-10
- ¹⁵ Woolgar JA, Vaughan ED, Scout J, Brown JS. Pathological findings in clinically false negative neck dissections for oral carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:237-44
- ¹⁶ Seethala R. Current state of neck dissection in the United States. *Head and neck pathol* 2009;3:238-245
- ¹⁷ Bonardel G, Gontier E, Soret M, Foehrenbach H. Aporte de las técnicas de medicina nuclear en las afecciones otorrinolaringológicas. EN: EMC, Elsevier 2009; E-20-902-A-01
- ¹⁸ López Mollá C, Ferrer ramírez MJ, Estellés E et al. Estudio del ganglio centinela en tumores de labio y cavidad oral. *Acta otorrinolaringol esp* 2005;55:152-155
- ¹⁹ García Callejo FJ, Dualde Beltrán D, Benlloch Ramos E, Montoro Elena MJ, Hernandorena González M. Empleo de patrones de imagen en la identificación de metástasis cervical mediante tomografía computerizada en tumores de cabeza y cuello. *Acta otorrinolaringol esp.* 2008;59(6):257-62
- ²⁰ Altuna Mariezkurrena X, Henríquez Alarcón M, Zulueta Lizaur A, Vea Orte JC, Algaba Guimerá J. Palpación y TC para evaluar las adenopatías cervicales en los tumores de cabeza y cuello. *Acta otorrinolaringol esp.* 2004;55:182-9
- ²¹ NNCN Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2.2011.
- ²² Godden DR, Ribeiro NF, Hassanein K, Langton SG. Recurrent neck disease in oral cancer. *J oral maxillofac surg* 2002;60:748-753

-
- ²³ Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T et al. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. Head neck 2005;27:739-47
- ²⁴ Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross G, Steinert H, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. Annals of surgical oncology 2005;12(11):919-924
- ²⁵ Werner JA, Dünne AA, Brandt D, Ramaswamy A, Kulkens C, Lippert BM, Folz BJ, Joseph K, Moll R. Untersuchungen zum Stellenwert der Sentinel Node Biopsie bei Karzinomen des Pharynx und Larynx. Laryngorhinootol 1999; 12:663-670
- ²⁶ Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, et al. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. Br J Cancer 2002; 87: 711-715
- ²⁷ López Mollá C, Amorós Sebastiá LI, Ferrer Ramírez MJ et al. Resultados preliminares de la utilidad del ganglio centinela en tumores de cabeza y cuello. Acta Otorrinolaringol Esp 2003; 54:185-190
- ²⁸ Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, et al. The sentinel node concept in head and neck cancer:solution for the controversies in the N0 neck? Head neck 2004;26:603-611
- ²⁹ Tomifugi M, Shiotani A, FujiiH, et al. Sentinel node concept in clinically No laryngeal and hypopharyngeal cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:2568-2575
- ³⁰ Lawson G, Matar N, Nollevaux MC, Jamart J, Krug B, Delos M, remacle M, Vander Borgh T. Reliability of sentinel node technique in the treatment of N0 supraglottic laryngeal cancer. Laryngoscope 2010;120(11):2213-7
- ³¹ Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Heerdt AS, Petrek J, VanZee KJ, Montgomery LL, Borgen PI, Cody HS 3rd. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. J Am Coll Surg. 2001;193(5):473-8
- ³² Wagner A, Schicho K, Glaser C, et al. SPECT -CT for topographic mapping of sentinel lymph nodes prior to y probe-guided biopsy in head and

neck squamous cell carcinoma. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2004;32(6):343-349

³³ Lopez R, Payoux P, Gantet P, Esquerré JP, Boutault F, Paoli JR. Multimodal image registration for localization of sentinel nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2004;62(12):1497-1504

³⁴ Thomsen JB, Sorensen JA, Grupe P, Krogdahl A. Sentinel lymph node biopsy in oral cancer: validation of technique and clinical implications of added oblique planar lymphoscintigraphy and/or tomography. *Acta radiológica* 2005;46(6):569-575

³⁵ Terada A, Hasegawa Y, Goto M, et al. Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cáncer. *Head and neck* 2006;28(2):114-120

³⁶ Bilde A, Von Buchwald C, Mortensen J, et al. The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta Otolaringológica* 2006;126(10):1096-1103

³⁷ Khafif A, Schneebaum S, Fliss DM, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head and neck* 2006;28(10):874-879

³⁸ Keski-Säntti H, Mätzke S, Kauppinen T, Törnwall J, Atula T. Sentinel lymph node mapping using SPECT-CT fusion imaging in patients with oral cavity sqamous cell carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-laryngology* 2006;263(11):1008-1012

³⁹ Vermeeren L, Klop WMC, van den Brekel MWM et al. Sentinel node detection in head and neck malignancies: innovations in radioguided surgery. *Journal of oncology* 2009,

⁴⁰ Werner J, Sapundzhiev NR, Teymoortash A, Dünne AA, Behr T, Folz BJ. Endoscopic sentinel lymphadenectomy as a new diagnostic approach in the N0 neck. *Eur Arch Otorhinolaringol* 2004;261:463-468