

# Biopsia de ganglio centinela en carcinoma epidermoide de cavidad oral y labio: efectividad, seguridad y coste-efectividad en el diagnóstico de metástasis ocultas.

Sentinel lymph node biopsy in oral cavity carcinoma: clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness.

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETS-ISCIH

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2020**  
MINISTERIO DE SANIDAD



# Biopsia de ganglio centinela en carcinoma epidermoide de cavidad oral y labio: efectividad, seguridad y coste-efectividad en el diagnóstico de metástasis ocultas.

Sentinel lymph node biopsy in oral cavity carcinoma: clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness.

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETS-ISCIH

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2020**  
MINISTERIO DE SANIDAD



GOBIERNO  
DE ESPAÑA



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



AETS-ISCIH Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
Instituto de Salud Carlos III

Biopsia del ganglio centinela en carcinoma epidermoide de cavidad oral y labio: efectividad, seguridad y coste-efectividad en el diagnóstico de metástasis ocultas. Cristina Asensio del Barrio y Matilde Palma Ruiz. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. 2020.

1 archivo pdf; - (Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave: biopsia ganglio centinela, carcinoma cavidad oral y labio, carcinoma escamoso, efectividad diagnóstica, seguridad, calidad de vida, coste-efectividad.

Keywords: sentinel lymph node, lymph node biopsy, oral squamous cell carcinoma, effectiveness, safety, quality of life, cost-effectiveness.

**Autoras:** Cristina Asensio del Barrio y Matilde Palma Ruiz.

**Documentalista:** Esther Elena García Carpintero.

**Convenio de colaboración/financiación:**

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS del 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III sin que la colaboración de los revisores presuponga por su parte la completa aceptación del mismo. Los revisores del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de las autoras.

**Para citar este informe:**

**ASENSIO DEL BARRIO C y PALMA RUIZ M.** "Biopsia de ganglio centinela en carcinoma epidermoide de cavidad oral y labio: efectividad, seguridad y coste-efectividad en el diagnóstico de metástasis ocultas". Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (AETS-ISCI III), Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. 2021. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Agradecimientos:**

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión interna realizada por Dr. Luis M<sup>a</sup> Sánchez Gómez y de revisión externa a cargo del Dr. Luis Ortega, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Carlos, de Madrid. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III agradece al Dr. Luis Ortega su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

**Declaración de conflicto de interés:**

Las autoras declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

**Edita:**

Ministerio de Sanidad

Ministerio de Ciencia e Innovación. Instituto de Salud Carlos III. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Contacto: [crisasensio@isciii.es](mailto:crisasensio@isciii.es)

ISCI III

NIPO pdf: 834210114

NIPO epub: 834210156

MS

NIPO pdf: 133-21-124-3

NIPO epub: 133-21-123-8

# Índice

<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	6
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	7
<b>SIGLAS Y ACRÓNIMOS</b> .....	8
<b>RESUMEN</b> .....	11
Introducción .....	11
Objetivos .....	12
Metodología .....	12
Resultados .....	13
Estudios de efectividad diagnóstica y terapéutica .....	13
Estudios de calidad de vida de los pacientes .....	15
Estudios de evaluación económica .....	16
Conclusiones .....	17
<b>SUMMARY</b> .....	19
Introduction .....	19
Objectives .....	19
Methods .....	20
Results .....	21
Diagnostic and therapeutic effectiveness studies .....	21
Quality of life studies .....	23
Economic evaluation studies .....	24
Conclusions .....	25
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	26
1.1. Condición clínica .....	26
1.2. Biopsia del ganglio centinela .....	32
1.3. Aspectos técnicos de aplicación de la prueba .....	34
<b>2. OBJETIVOS Y ALCANCE</b> .....	41
2.1. Objetivos .....	41
2.2. Alcance .....	41
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	42
3.1. Criterios de selección de estudios .....	42
3.2. Criterios de exclusión. ....	43
3.3. Fuentes de información .....	44
3.4. Estrategias de búsqueda .....	45

3.5. Proceso de selección de estudios .....	45
3.6. Extracción de datos .....	46
3.7. Evaluación crítica del riesgo de sesgo .....	47
3.8. Síntesis de los datos .....	47
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>48</b>
4.1. Resultados de la búsqueda y selección de estudios .....	48
4.2. Estudios de efectividad de la BGC. Descripción de los estudios seleccionados .....	51
4.2.1. Ensayos clínicos aleatorizados .....	51
4.2.2. Estudios observacionales .....	60
4.2.3. Meta-análisis de los estudios observacionales .....	71
4.3. Estudios de calidad de vida de los pacientes .....	76
4.4. Estudios de evaluación económica .....	86
4.5. Revisiones sistemáticas y meta-análisis. ....	89
4.6. Guías clínicas. Documentos de consenso. Recomendaciones de Sociedades científicas. ....	96
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>101</b>
Efectividad diagnóstica y terapéutica. ....	101
Seguridad de la BGC .....	112
Calidad de vida de los pacientes. ....	114
Evaluación económica .....	116
Potenciales repercusiones de la implantación de la BGC .....	117
Implicaciones legales y éticas .....	118
Limitaciones .....	118
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>120</b>
<b>7. REFERENCIAS .....</b>	<b>123</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>145</b>
Anexo I. Anatomía de cavidad oral y ganglios cervicales. ....	145
Anexo II. Estrategias de búsqueda. ....	147
Anexo III. Estudios excluidos. ....	150
Anexo IV. Tablas de extracción de datos de los estudios incluidos. ....	151

# Índice de tablas

---

Tabla 1.	Criterios de inclusión.....	42
Tabla 2.	Supervivencia en el ensayo clínico de Garrel y cols (103).....	56
Tabla 3:	Resumen de las principales características y resultados de los ECAs sobre BGC en OSCC en estadio precoz en comparación a la END.....	58
Tabla 4.	Riesgo de sesgos de los ECAs incluidos.....	59
Tabla 5.	Características generales de los estudios observacionales.....	65
Tabla 6.	Datos sobre la tecnología y detección de GCs en los estudios observacionales.....	67
Tabla 7.	Resultados de efectividad diagnóstica y supervivencia en los estudios observacionales.....	69
Tabla 8.	Estimadores sumarios de la BGC para detección de metástasis ocultas en OSCC precoz.....	71
Tabla 9.	Estudios de calidad de vida en pacientes con cáncer oral.....	85
Tabla 10.	Resumen de los meta-análisis sobre la efectividad diagnóstica de la BGC en OSCC cT1/T2N0.....	90
Tabla 11.	Estudios excluidos y motivo de exclusión.....	150
Tabla 12.	Características de los artículos de efectividad incluidos. Extracción de datos y resultados.....	151

---

# Índice de figuras

---

Figura 1.	Proceso de selección de estudios de efectividad y calidad de vida de los pacientes sobre el uso de la BGC en cáncer de cavidad oral y de labio.....	49
Figura 2.	Proceso de selección de estudios de evaluación económica de la BGC en cáncer de cavidad oral y de labio.....	50
Figura 3.	Calidad de los ECAs representada en porcentajes.....	59
Figura 4.	<i>Forest plots</i> de Se y Sp.....	72
Figura 5.	<i>Forest plots</i> de LRs positivo y negativo.....	73
Figura 6.	Nomograma de Fagan de probabilidades pre y post-test.....	74
Figura 7.	Curva SROC de la BGC en OSCC precoz.....	75
Figura 8.	Gráfico de modificación de la probabilidad.....	75
Figura 8.	Cavidad oral. Anatomía.....	145
Figura 9.	Clasificación de los ganglios cervicales.....	146

---

# Siglas y acrónimos

---

AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality's</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASCO	<i>American Society of Surgical Oncology</i>
AUC-ROC	Área bajo la curva ROC
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
BGC	Biopsia del ganglio centinela
CT	Tomografía computerizada
CTL	Linfografía por CT
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DFS	Supervivencia libre de enfermedad ( <i>Disease-free Survival</i> )
DOI	Profundidad de invasión ( <i>Depth of invasion</i> )
DOR	<i>Odds Ratio</i> Diagnóstica
DSS	Supervivencia específica de enfermedad ( <i>Disease Specific Survival</i> )
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Agencia Europea del Medicamento
END	Diseción cervical electiva ( <i>Elective Neck Dissection</i> )
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
EUnetHTA	<i>European network for Health Technology Assessment</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFPE	Fijado en formol y embebido en parafina
FN	Falsos Negativos
FOM	Suelo de boca
FP	Falsos Positivos
GC	Ganglio Centinela
H&E	Hematoxilina y Eosina
HADS	Escala de ansiedad y depresión hospitalaria

HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
ICG	Verde de indocianina ( <i>Indocyanine Green</i> )
IES	Escala de impacto de eventos
IHQ	Inmunohistoquímico
IL-6	Interleukina-6
INAHTA	Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
IQR	Rango intercuartílico
ITCs	Células tumorales aisladas ( <i>Isolated Tumoral Cells</i> )
KPS	<i>Karnofsky Performance Scale</i>
LR	Cociente de probabilidad ( <i>Likelihood Ratio</i> )
mRNA	Ácido ribonucleico mensajero
MRND	Dissección cervical radical modificada ( <i>Modified Radical Neck Dissection</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	Dissección cervical ( <i>Neck Dissection</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS	Supervivencia global ( <i>Overall Survival</i> )
OSCC	Cáncer epidermoide o de células escamosas de cavidad oral ( <i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i> )
OSNA	<i>One-step Nucleic Acid Amplification</i>
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PEG	Perfil de Expresión Génica
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
QALY	<i>Quality-adjusted Life Year</i>
QOL-C30	<i>Questionnaire Of Life-C30</i> , de EORTC
QOL-H&N35	<i>Questionnaire Of Life-Head and Neck</i> , de EORTC
qRT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa en tiempo real
QT	Quimioterapia
RFT	Tiempo libre de recurrencia ( <i>Recurrence Free Time</i> )
RFS	Supervivencia libre de recurrencia ( <i>Recurrence Free Survival</i> )
RND	Dissección cervical radical ( <i>Radical Neck Dissection</i> )
RM	Resonancia Magnética

RR	Riesgo Relativo
RT	Radioterapia
SD	Desviación estándar ( <i>Standard Deviation</i> )
SDQ	<i>Shoulder Dissability Questionnaire</i>
Se	Sensibilidad
SECOM CyC	Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial y de Cabeza y Cuello
SENT	<i>Sentinel European Node Trial</i>
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SOHND	Disección cervical supraomohioidea
Sp	Especificidad
SPECT	Tomografía por emisión de fotón simple
SROC	Curva ROC sumaria
SSS	Seccionamiento seriado múltiple
TFN	Tasa de Falsos Negativos
TNM	Sistema de estadificación <i>Tumor Node Metastases</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
UW-QOL	Cuestionario de calidad de vida de la Universidad de Washington
VAS	Escala Visual Analógica
VN	Verdadero Negativo
VP	Verdadero Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
WOS	<i>Web of Science</i>

---

# Resumen

## Introducción

El cáncer de cavidad oral constituye alrededor del 2% de todos los tumores malignos y el 90% de los tumores de cabeza y cuello. El tipo histológico más frecuente de cáncer oral es el carcinoma epidermoide o de células escamosas (OSCC). El principal factor pronóstico de los pacientes con este tumor es la presencia de metástasis ganglionares cervicales. Se estima que un 20-30% de pacientes presenta metástasis cervicales ocultas, no detectables mediante la exploración física ni mediante pruebas de imagen. Por este motivo, el tratamiento estándar ha sido la resección del tumor primario junto a la disección cervical profiláctica o electiva (END) ipsi o bilateral. Sin embargo, en casi el 70% de pacientes que no tendrá metástasis en el momento inicial del diagnóstico, por lo que se les habrá sido sometido a una intervención quirúrgica innecesaria y no exenta de cierta morbilidad.

En este contexto y ante los buenos resultados de la biopsia del ganglio centinela (BGC) en otros tumores, se planteó la posibilidad de utilizar esta técnica para estadificar a los pacientes con OSCC en estadio precoz y sin sospecha de metástasis cervicales (cT1/T2N0). El ganglio centinela (GC) es aquel ganglio linfático que recibe de forma directa y en primer lugar el drenaje linfático de una determinada lesión tumoral. Si en el GC no existe infiltración tumoral metastásica, se puede pensar que el resto de ganglios linfáticos estará libre de enfermedad y se podrá adoptar una actitud terapéutica más conservadora en la cirugía de los OSCC evitando realizar la END.

En la BGC se aplican sucesivamente tres procedimientos médicos distintos: la linfogammagrafía, la cirugía y el estudio histopatológico, lo que implica disponer de un equipo multidisciplinar de profesionales de, al menos, la Medicina Nuclear, la Anatomía Patológica y la Cirugía de cabeza y cuello.

Este informe surge de la necesidad de estudiar los potenciales beneficios de la BGC en cuanto a efectividad diagnóstica y terapéutica, seguridad, calidad de vida y coste-efectividad, en comparación a la práctica habitual de la END.

## Objetivos

El objetivo principal del informe es estudiar si la BGC es un método diagnóstico efectivo y seguro para el estudio de las metástasis cervicales ocultas en cáncer de cavidad oral y labio, en comparación al vaciamiento ganglionar cervical. Los objetivos secundarios incluyen estudiar la calidad de vida de los pacientes y revisar si la BGC es coste-efectiva, en comparación a las alternativas de vaciamiento cervical y “esperar y ver”; y valorar el impacto organizativo de la implementación de la BCG en los centros hospitalarios.

## Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de estudios de validez diagnóstica, de seguridad y de coste-efectividad de la BGC en comparación a las alternativas de vaciamiento cervical y “esperar y ver”.

Para evaluar la efectividad diagnóstica se seleccionaron artículos originales de estudios de evaluación de la validez diagnóstica y seguridad, publicados a partir de 2016, bien estudios de casos y controles, cohortes y ECAs, con un tamaño muestral superior a 25 pacientes con OSCC cT1/T2N0 a quienes se les realizara BGC y END. También se revisaron revisiones sistemáticas, meta-análisis e informes de ETS sobre esta temática. Para estudiar el coste-efectividad y los aspectos relacionados con la calidad de vida de los pacientes se consideraron estudios de evaluación económica (análisis de costes, de coste-efectividad, coste-utilidad o coste-beneficio) y revisiones narrativas y estudios cualitativos, respectivamente, sin límite de fecha. Sólo se incluyeron estudios en inglés y español.

Se excluyeron estudios duplicados por otros posteriores, los que no aportaron datos para generar la tabla 2x2 o que no ofrecieron otros resultados de efectividad terapéutica, los estudios de un caso, *abstracts* de congresos, editoriales o cartas al editor.

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las principales fuentes de información científica, utilizando lenguaje libre y controlado y diferentes estrategias adecuadas a cada una de ellas.

La selección de estudios se realizó por pares, de forma independiente, entre las dos investigadoras. Los desacuerdos surgidos en este proceso se resolvieron por consenso. Tras la lectura del título y abstract de las referencias recuperadas en la búsqueda, se recuperaron a texto completo los que parecían cumplir los criterios de inclusión y exclusión establecidos a priori, y su lectura permitió decidir sobre la selección final de los estudios incluidos en esta revisión.

Se extrajeron las principales características de los estudios seleccionados, las variables de estudio y sus resultados. Se analizó el riesgo de sesgo de los ECAs, con la herramienta diseñada por la Cochrane. Se realizó un análisis descriptivo y narrativo de las tablas de evidencia. Para los estudios observacionales con tabla 2x2 se realizó meta-análisis, utilizando el módulo MIDAS de STATA v.16. Para los ECAs no se ha realizado síntesis cuantitativa puesto que sólo se localizaron dos estudios con este diseño.

## Resultados

De las 394 referencias inicialmente recuperadas en la búsqueda de estudios de efectividad (julio de 2020), el proceso de selección llevó a seleccionar 21 estudios de efectividad de la BGC en OSCC cT1/T2N0 y 2 estudios sobre calidad de vida de los pacientes. Búsquedas posteriores (marzo y abril de 2021) permitieron incluir otros 4 estudios originales de efectividad y 1 más de calidad de vida. La búsqueda de estudios económicos recuperó 48 referencias, de las que, finalmente, se seleccionaron 4. En total se han incluido 25 estudios originales de efectividad, 3 de calidad de vida de los pacientes y 4 económicos. También se han revisado las 6 revisiones sistemáticas y meta-análisis y 9 guías clínicas o documentos de consenso publicados a partir de 2016.

## Estudios de efectividad diagnóstica y terapéutica

De los 25 estudios, 2 eran ensayos clínicos aleatorios y el resto eran estudios observacionales.

Un ensayo en fase III de no-inferioridad, controlado y aleatorizado, realizado en 16 centros hospitalarios de Japón, cuyo objetivo era comparar la ND guiada por BGC vs END en pacientes con OSCC cT1/T2N0, en términos de supervivencia, funcionalidad cervical y presencia de complicaciones asociadas a ambos procedimientos. La presencia de ITCs fue considerada como positiva a metástasis. La OS a los 3 años en el grupo BGC fue del 87,9% (límite inferior del IC 95% de 82,4%) que no fue inferior (margen de no-inferioridad del 12%) a la del grupo ND (86,6%; límite inferior del IC 95% de 80,9%),  $p$  para no-inferioridad  $<0,001$ . La DFS a los 3 años en el grupo BGC fue del 78,7% (límite inferior del IC 95% de 72,1%), tampoco inferior a la del grupo ND (81,3%; límite inferior del IC 95% de 75,0%),  $p$  para no-inferioridad  $<0,001$ . Se observó recurrencia en 18,2% y 21,6% en los grupos END y BGC, respectivamente. Las recurrencias fueron locales y/o regionales y no se encontraron diferencias entre ambos grupos. La tasa de FN fue de 10,5% en el grupo

ND y 15,1% en el grupo BGC. La funcionalidad (test de abducción del brazo y cuestionario de calidad de vida de disfunción del cuello a los 1, 3, 6 y 12 meses) fue significativamente mejor en el grupo BGC que en el grupo ND. La rigidez del cuello fue peor el primer mes tras la ND pero mejoraba con el tiempo, igual que los demás elementos evaluados de funcionalidad. Se identificaron eventos adversos en 14,6% pacientes del grupo ND y en 9% en el grupo BGC, sin diferencias significativas entre ambos.

El segundo era un ensayo aleatorizado, abierto, de equivalencia realizado en 10 centros en Francia con el objetivo de estudiar la equivalencia entre BGC vs END. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recurrencia ganglionar entre ambos brazos: 10,1% en el grupo ND vs 9,3% en el grupo de BGC ( $p=0,82$ ). Tampoco se encontraron diferencias en la RFS ganglionar cervical, RFS locorregional, DSS ni en la OS entre ambos grupos. La estancia hospitalaria resultó mayor en el grupo ND ( $p<0,1$ ). Los cuestionarios de auto-respuesta sobre alteración de cuello y hombro mostraron valoraciones significativamente peores para el grupo ND a los 2, 4, 6 y 12 meses tras la cirugía, pero no a los 24 meses. En el test de abducción del brazo, un porcentaje significativamente menor de pacientes del grupo ND alcanzaban los 180° sin dolor o esfuerzo a los 2, 4, 6 meses, pero no había diferencias a los 12 y 24 meses. La tasa de prescripción de fisioterapia fue significativamente mayor en el grupo ND a los 2, 4 y 6 meses, pero similar en ambos grupos a los 12 y 24 meses.

Los estudios observacionales eran 13 prospectivos y 10 retrospectivos. En total incluyeron 2.811 pacientes con OSCC en estadio precoz (1.556 hombres y 1.112 mujeres), con una edad mediana de 46 a 65,6 años; el 56,3% tenía cáncer de lengua, 24,1% de FOM y 3,3% de labio; 49,2% eran cT1 y 27,3% eran cT2. En la mayoría, la BGC se realizó solo con un radiotrazador, adquiriendo imágenes planares y tomográficas; el estudio histopatológico incluyó análisis IHQ y SSS. El tiempo de seguimiento de estos estudios osciló entre los 19 y los 92 meses. La tasa de detección de GCs osciló entre el 93,9% y el 100%; el número mediano de GCs detectados por paciente fue de 1,9 a 4,8. El porcentaje de GCs positivos a metástasis ocultas osciló entre 11,4% y 50%, aunque la mayoría (11 de los 19 que informaron de este dato) presentaron porcentajes entre el 21% y 37%. Para estos pacientes, la BGC permitió una estadificación correcta, incrementando el estadio tumoral al confirmar que estos pacientes eran N1 y no N0.

En el total de estudios, la Se de la BGC ha oscilado entre 71,4%-100%, la Sp entre 83,3%-100%, el VPP entre 60%-100% y el VPN entre 90,7%-100%. La tasa de FN osciló entre 0% y 28,6%. Se ha informado de una DSS entre 85,5% y 96,0% y de una DFS de 81% a 95%. La OS a los 3 años (datos de 3 estudios) en pacientes tratados con BGC osciló entre 82,0% y 89,5% y la OS a los 5 años (datos de 6 estudios) de la BGC entre 77,3% y 97,5%.

Sólo en 6 estudios se incluyeron datos sobre seguridad de la BGC. El número de complicaciones informadas ha sido muy escaso. En general, la morbilidad asociada a la ND ha sido mayor de forma significativa.

Se realizó meta-análisis de 17 estudios. Se encontró baja heterogeneidad para la Se y el LR negativo, y alta para la Sp y el LR positivo. Los valores agregados o sumarios fueron los siguientes: Se de 0,86 (IC 95%: 0,82-0,89), Sp de 0,99 (IC 95%: 0,96-1,00), LR positivo de 86,0 (IC 95%: 23,4-315,8), LR negativo de 0,14 (IC 95%: 0,11-0,18) y DOR de 600 (IC 95%: 148-2.433). La curva SROC alcanzó un valor de 0,90 (IC 95%: 0,81-0,95).

## Estudios de calidad de vida de los pacientes

Se incluyeron 3 estudios que analizaban la calidad de vida en salud de los pacientes con OSCC cT1/T2N0, cada uno de ellos con instrumentos de medición diversos (EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35, y UW-QOL) y con grupos de comparación diferentes.

En uno de los estudios se compararon dos grupos de pacientes (resultado positivo BGC y resultado negativo BGC). El curso de varias escalas (QLQ-C30, QLQ-H&N35) cambió significativamente. Se detectó un alto nivel de angustia psicológica (HADS-T >14) al inicio en el 35% de pacientes, en el 27% a la semana y en el 20% en el seguimiento a los seis meses en pacientes con resultado negativo de la BGC mientras que en pacientes con resultado positivo, fue del 8% en todos los momentos. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tampoco se detectaron diferencias significativas en ansiedad y depresión entre los dos grupos.

Sólo un estudio comparó resultados de calidad de vida de pacientes sometidos a BGC (n=15) frente a los sometidos a disección electiva del cuello (n=9). Los datos del cuestionario UW-QOL mostraron puntuaciones más bajas en los dominios de apariencia (p=0,035) y masticación (p=0,041) en el grupo de disección selectiva respecto al grupo BGC; así como una disminución de un 10% aproximadamente en la media final UW-QOL (p=0,025). En las respuestas de los últimos 7 días, 53,3% en grupo BGC clasificaron su calidad de vida como "buena" frente al 66,7% en grupo disección electiva del cuello. Ningún paciente sometido a disección electiva informó una calidad de vida "excelente" frente al 26,7% en grupo BGC. El 40% de los pacientes sometidos a BGC informó que su calidad de vida actual era "excelente" o "muy buena".

En dos de los estudios seleccionados, se evaluó además la discapacidad del hombro mediante el cuestionario SDQ. En el primer estudio, las puntuaciones medias ajustadas del SDQ en los pacientes sometidos a espera vigilante, BGC, SOHND y MRND fueron: 8,64, 10,57, 18,92 y 33,66; las diferencias fueron estadísticamente significativas. Los pacientes con más molestias en el hombro parecían tener una calidad de vida menor. En el segundo trabajo, la medición objetiva de la función del hombro para ciertos movimientos en una submuestra de pacientes, demostró ausencia de diferencias entre las categorías de cuello (no operado, sometido a BGC y diseccionado).

## Estudios de evaluación económica

De los cuatro estudios económicos seleccionados, dos son estudios de costes, otro es de coste-efectividad y otro de coste utilidad.

En el estudio de costes más reciente se encontró que los pacientes VN en el grupo BGC incurrieron en un 42% menos de costes que los del grupo END. Sin embargo, los pacientes con pN+ generaron un 23% más de costes en el grupo BGC. La BGC parece ser más coste-efectiva cuando el paciente mostraba un curso favorable sin recidivas en el cuello.

En el segundo estudio de costes, de una cohorte de 481 pacientes con OSCC, la opción de la BGC resultó ser menos costosa (con una *ratio* de coste relativo medio ponderado de 0,91) frente al abordaje quirúrgico tradicional, incluso aunque el 100% de las BGC fueran positivas.

El estudio de coste-efectividad evaluaron 5 estrategias diagnósticas y de tratamiento del OSCC cT1/T2N0 (END, espera vigilante, PEG seguida de ND o espera vigilante, BGC seguida de ND o espera vigilante, y PEG y BGC (para PEG positivo) seguido de ND o espera vigilante; utilizó un modelo de análisis de decisión de Markov. La BGC seguida de disección de cuello o espera vigilante fue la estrategia más coste-efectiva. En comparación con END, la ratio coste-efectividad incremental fue 3.356 € por AVAC ganado. El análisis de incertidumbre mostró que el modelo era sensible a las variaciones en el porcentaje de metástasis ocultas y calidad de vida. La BGC tiene la probabilidad más alta (66%) de ser coste-efectiva entre las cinco estrategias.

Finalmente, el estudio de coste-utilidad comparó, mediante un modelo de Markov, las siguientes estrategias: a) PAAF guiada por ecografía seguida de ND o RT cuando es positivo y esperar y ver cuando es negativo, b) BGC seguida de ND o RT cuando es positiva y esperar y ver cuando es negativa, c) PAAF guiada por ecografía seguida de ND y, si es negativo, BGC seguida de ND o RT cuando es positiva, y d) END. Las utilidades se midieron mediante el cuestionario EQ-5D. De las 4 estrategias, END es la estrategia más cara, su coste osciló de 18.007-18.917 €, según el horizonte temporal. La estrategia BGC mostró un resultado más elevado de AVAC en un horizonte temporal de 5 o 10 años (3,79 y 6,70 AVAC, respectivamente). Sin embargo, con un horizonte de por vida, la estrategia ND tiene el valor más elevado de AVAC (12 y 16 AVAC, respectivamente).

## Conclusiones

La BGC para estadificación cervical de pacientes con OSCC en estadio precoz resulta una prueba fiable, con un rendimiento diagnóstico similar a la disección electiva, con resultados no inferiores a ésta en cuanto a las variables oncológicas de supervivencia y recurrencia tumoral.

La BGC es una técnica segura. Las principales complicaciones asociadas a la BGC incluyen alteraciones funcionales en hombro y cuello, y en la abducción del brazo. Los eventos adversos son muy poco probables y si ocurren, de escasa gravedad. La evidencia generada en los ensayos clínicos aleatorizados ha confirmado que la BGC asocia una morbilidad menor que la cirugía, aunque a largo plazo desaparecen las diferencias entre las alteraciones funcionales ocasionadas por ambos procedimientos.

Por su efectividad diagnóstica y escasa morbilidad, se considera que la BGC se podría utilizar como alternativa en la práctica clínica a la disección cervical.

La BGC podría presentar mejores resultados de calidad de vida en comparación a la END, pero no existe una evidencia sólida que permita establecer conclusiones con suficiente rigor científico.

La evidencia encontrada sobre el coste-efectividad y coste-utilidad de la BGC en relación a la END es muy escasa. No obstante, según algunos estudios parece mostrar cierto beneficio en términos económicos en el uso de la BGC para la estadificación los pacientes con OSCC cT1/T2N0.

# Summary

## Introduction

Oral cavity cancer constitutes about 2% of all malignant tumors and 90% of head and neck tumors. The most common histological type of oral cancer is squamous cell carcinoma (OSCC). The main prognostic factor in patients with this tumor is the presence of cervical lymph node metastases. Approximately, 20-30% of patients have occult cervical metastases, not detectable by physical examination or imaging tests. For this reason, the standard treatment has been the resection of the primary tumor together with prophylactic or elective neck dissection (END) unilateral or bilateral. However, almost 70% of patients who will not have metastases at the initial diagnosis, they will have undergone an unnecessary surgical procedure with certain morbidity.

In this context, and given the good results of sentinel node biopsy (SLNB) in other tumors, the possibility of using this technique to stage patients with early-stage OSCC and without suspicion of cervical metastases (cT1/T2N0) was considered. The sentinel node (SLN) is the lymph node that directly receives lymphatic drainage from a specific tumor lesion in the first place. If there is no metastatic tumor infiltration in the SLN, it can be thought that the rest of the lymph nodes will be disease-free and a more conservative therapeutic approach can be adopted in OSCC surgery, avoiding the END.

In the SLNB three different medical procedures are applied: lymphoscintigraphy, surgery and histopathological analysis, which implies a multidisciplinary team of professionals.

This report arises from the need to study the potential benefits of SLNB in terms of diagnostic and therapeutic effectiveness, safety, quality of life and cost-effectiveness, compared to the usual practice of END.

## Objectives

The main objective of the report is to study if SLNB is an effective and safe diagnostic method for the study of occult cervical metastases in oral cavity and lip cancer, compared to cervical lymph node dissection. The secondary objectives include studying the quality of life of the patients and reviewing if the SLNB is cost-effective, compared to the alternatives of cervical dissection and “wait and see”; and assess the organizational impact of the implementation of SLNB in hospitals.

## Methods

A systematic review of studies of diagnostic validity, safety and cost-effectiveness of SLNB has been carried out in comparison to the alternatives of cervical dissection and “wait and see”.

To evaluate the diagnostic effectiveness, original articles were selected from studies evaluating the diagnostic validity and safety, published since 2016, including case-control studies, cohorts and RCTs, with a sample size greater than 25 patients with OSCC cT1/T2N0, to whom SLNB and/or END have been performed. Systematic reviews, meta-analyses, and HTA reports on this topic were also reviewed. To study the cost-effectiveness and aspects related to the quality of life of the patients, economic evaluation studies (analysis of costs, cost-effectiveness, cost-utility or cost-benefit), narrative reviews and qualitative studies, respectively, were considered. Only studies in English and Spanish were considered.

Studies duplicated by subsequent ones, those that did not provide data to generate the 2x2 table or that did not offer other results of therapeutic effectiveness, case studies, conference abstracts, editorials or letters to the editor were excluded.

An exhaustive search was carried out in the main sources of scientific information, using free and controlled language and different strategies appropriate to each of them.

The selection of studies was carried out independently, between the two researchers. Disagreements arising in this process were resolved by consensus. After reading the title and abstract of the references retrieved in the search, those articles that seemed to meet the inclusion and exclusion criteria were retrieved and after reading the full text, the final selection of articles was made.

The main characteristics of the selected studies, the study variables and their results were extracted. The risk of bias of the RCTs was evaluated using the Cochrane tool. Descriptive and narrative analyses of the evidence tables were carried out. Observational studies with a 2x2 table were considered for meta-analysis, using the MIDAS module of STATA v.16. Quantitative synthesis was not performed for RCTs since only two studies with this design were located.

## Results

From the 394 references initially retrieved in the search for effectiveness studies (July 2020), 21 effectiveness studies of the SLNB in OSCC cT1/T2N0 and 2 studies on the quality of life of patients were finally selected. Subsequent searches (March and April 2021) allowed us to include another 4 original effectiveness studies and 1 more on quality of life. The search for economic studies retrieved 48 references, from which, finally, 4 were selected. In total, 25 original effectiveness studies, 3 on the quality of life of patients and 4 economic studies have been included. The 6 systematic reviews and meta-analyses and 9 clinical guidelines or consensus documents published since 2016 have also been reviewed.

### Diagnostic and therapeutic effectiveness studies

Of the 25 studies, 2 were randomized clinical trials and the rest were observational studies.

A non-inferiority, controlled and randomized phase III trial, carried out in 16 hospital centers in Japan, with the objective of comparing SLNB-guided ND vs END in patients with OSCC cT1/T2N0, in terms of survival, cervical functionality and adverse events associated with both procedures. The presence of ITCs was considered positive for metastases. The OS at 3 years in the SLNB group was 87.9% (lower limit of the 95% CI of 82.4%) which was not lower (12% non-inferiority margin) than that of the ND group (86.6%; lower limit of 95% CI of 80.9%),  $p$  for non-inferiority  $<0.001$ . The DFS at 3 years in the SLNB group was 78.7% (lower limit of the 95% CI of 72.1%), not lower than that of the ND group (81.3%; lower limit of the 95% CI of 75.0%),  $p$  for non-inferiority  $<0.001$ . Recurrence was observed in 18.2% and 21.6% in the END and SLNB groups, respectively. Recurrences were local and/or regional and no statistical differences were found between the two groups. The rate of FN was 10.5% in the ND group and 15.1% in the SLNB group. Functionality (arm abduction test and neck dysfunction quality of life questionnaire at 1, 3, 6 and 12 months) was significantly better in the SLNB group than in the ND group. Neck stiffness was worse in the first month after ND but improved over time, as did the other functionality items. Adverse events were identified in 14.6% patients in the ND group and in 9% in the SLNB group, with no significant differences between both groups.

The second RCT was a randomized, open-label, equivalence trial carried out in 10 centers in France with the aim of studying the equivalence between SLNB vs END. No statistically significant differences were found in the rate of lymph node recurrence between both arms: 10.1% in the ND group vs 9.3% in the SLNB group ( $p=0.82$ ). Neither were differences found in cervical lymph node RFS, locoregional RFS, DSS or OS between the two groups. Hospital stay length was longer in the ND group ( $p<0.1$ ). Self-report questionnaires on neck-shoulder impairment showed significantly worse ratings for the ND group at 2, 4, 6, and 12 months after surgery, but not at 24 months. In the arm abduction test, a significantly lower percentage of patients in the ND group reached 180° without pain or effort at 2, 4, 6 months, but there were no differences at 12 and 24 months. The physiotherapy prescription rate was significantly higher in the ND group at 2, 4 and 6 months, but similar in both groups at 12 and 24 months.

The observational studies were 13 prospective and 10 retrospective. In total, they included 2,811 patients with early-stage OSCC (1,556 men and 1,112 women), with a median age of 46 to 65.6 years; 56.3% had tongue cancer, 24.1% had FOM cancer and 3.3% had lip cancer; 49.2% were cT1 and 27.3% were cT2. In most, the SLNB was performed only with a radiotracer, acquiring planar and tomographic images; the histopathological study included IHC and SSS analysis. The follow-up time for these studies ranged from 19 to 92 months. The GCs detection rate ranged between 93.9% and 100%; the median number of GCs detected per patient ranged from 1.9 to 4.8. The percentage of positive SLNs for occult metastases ranged between 11.4% and 50%, although the majority (11 of the 19 that reported this data) presented percentages between 21% and 37%. For these patients, the SLNB allowed a precise staging, increasing the tumor stage by confirming that these patients were N1 and not N0.

In total, the Se of the SLNB has been 71.4%-100%, the Sp was 83.3%-100%, the PPV was 60%-100% and the NPV was 90.7%-100%. The FN rate ranged between 0% and 28.6%. A DSS between 85.5% and 96.0% and a DFS of 81% to 95% have been reported. The OS at 3 years (data from 3 studies) in patients treated with SLNB ranged between 82.0% and 89.5% and the OS at 5 years (data from 6 studies) of the SLNB, between 77.3% and 97.5%.

Only 6 studies included data on the safety of SLNB. The number of reported complications has been very low. In general, the morbidity associated with ND has been significantly higher.

Meta-analysis of 17 studies was performed. Heterogeneity was low for Se and negative LR, and high for Sp and positive LR. The aggregated or summary values were the following: Se of 0.86 (95% CI: 0.82-0.89), Sp of 0.99 (95% CI: 0.96-1.00), positive LR of 86.0 (95% CI: 23.4-315.8), negative LR of 0.14 (95% CI: 0.11-0.18) and DOR of 600 (95% CI: 148-2.433). The SROC curve reached a value of 0.90 (95% CI: 0.81-0.95).

## Quality of life studies

Three studies of quality of life in health of patients with OSCC cT1/T2N0 were included, each of them with different measurement tools (EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30 and QLQ-H & N35, and UW-QOL) and with different comparison groups.

In one study, two groups of patients were compared (positive SLNB result and negative SLNB result). Various scales (QLQ-C30, QLQ-H & N35) changed significantly. A high level of psychological distress (HADS-T > 14) was detected at baseline in 35% of patients, in 27% at one week, and in 20% at six-month of follow-up in patients with a negative SLNB, while in patients with a positive result, it was 8% at all times. These differences were not statistically significant. There were also no significant differences in anxiety and depression between the two groups.

Only one study compared quality of life outcomes of patients undergoing SLNB (n=15) vs those undergoing END (n=9). The data from the UW-QOL questionnaire showed lower scores in the domains of appearance (p=0.035) and chewing (p=0.041) in the END group compared to the SLNB group; as well as a decrease of approximately 10% in the final mean UW-QOL (p=0.025). The results of the last 7 days, quality of life was classified as "good" in 53.3% in the SLNB group compared to 66.7% in the END group. No patient undergoing END reported an "excellent" quality of life compared to 26.7% in the SLNB group. 40% of patients undergoing SLNB reported that their current quality of life was "excellent" or "very good."

In two studies, shoulder disability was also evaluated using the SDQ questionnaire. In the first study, the adjusted mean scores of the SDQ in the patients undergoing watchful waiting, SLNB, SOHND and MRND were: 8.64, 10.57, 18.92 and 33.66, respectively, and the differences were statistically significant. Patients with more shoulder discomfort appeared to have a lower quality of life. In the second study, the objective measurement of the shoulder function for certain movements in a sample of patients, showed no differences between the neck categories (no surgery, SLNB and ND).

## Economic evaluation studies

Four economic studies were selected, two were cost studies, one was a cost-effectiveness study and the other was a cost-utility study.

In the most recent cost study, TN patients in the SLNB group were associated to a 42% lower cost than those in the END group. However, patients with pN+ had a 23% higher cost in the SLNB group. SLNB appears to be more cost-effective when the patient showed a good follow up without neck recurrences. In the second cost study, of a cohort of 481 patients with OSCC, the SLNB option turned out to be less expensive (with a weighted mean relative cost ratio of 0.91) compared to the traditional surgical approach, even though 100% of the SLNB were positive.

The cost-effectiveness study evaluated 5 diagnostic and treatment strategies for OSCC cT1/T2N0 (END, watchful waiting, PEG followed by ND or watchful waiting, SLNB followed by ND or watchful waiting, and PEG and SLNB (for positive PEG) followed of ND or watchful waiting; a Markov decision analysis model was used. SLNB followed by ND or watchful waiting was the most cost-effective strategy. Compared to END, the incremental cost-effectiveness ratio was € 3,356 per QALY gained. The uncertainty analysis showed that the model was sensitive to variations in the percentage of occult metastases and quality of life. SLNB showed the highest probability (66%) of being cost-effective compared to the other strategies.

Finally, the cost-utility study, using a Markov model, compared the following strategies: a) ultrasound-guided FNAC followed by ND or RT if the result was positive and wait and see when the result was negative, b) SLNB followed by ND or RT when the result was positive and wait and see if the result was negative, c) ultrasound-guided FNAC followed by ND and, if negative, SLNB followed by ND or RT if the result was positive, and d) END. Utilities were measured using the EQ-5D questionnaire. END was the most expensive strategy, with a cost ranged from € 18,007-18,917, depending on the time horizon. The SLNB strategy showed a higher QALY result in a time horizon of 5 or 10 years (3.79 and 6.70 QALY, respectively). However, with a lifetime horizon, the ND strategy had the highest QALY value (12 and 16 QALYs, respectively).

## Conclusions

The SLNB for cervical staging of patients with early-stage OSCC is a reliable test, with a similar diagnostic performance to END, with similar results in terms of oncological variables of survival and tumor recurrence.

SLNB is a safe technique. The main complications associated with this procedure include functional alterations in the shoulder and neck, and in the arm abduction. Adverse events are very unlikely and, if they occur, of low severity. The evidence generated from randomized clinical trials has confirmed that SLNB associates less morbidity than surgery, although in the long term the differences between the functional alterations from both procedures disappear.

Due to its diagnostic effectiveness and low morbidity, SLNB could be used as an alternative to cervical dissection in the clinical practice.

SLNB could offer better quality of life results compared to END, but the evidence is not solid enough to draw rigorous scientific conclusions.

The evidence found related to the cost-effectiveness and cost-utility of SLNB in comparison to END is very scarce. However, according to some studies, it appears that using SLNB for staging patients with OSCC cT1/T2N0 could show some benefit in economic terms.

# 1. Introducción

## 1.1. Condición clínica

El cáncer de cavidad oral (*lip, oral cavity* C00-C06, códigos del ICD-10) es uno de los tumores más frecuentes a nivel mundial. Representa un 90% de los tumores malignos de cabeza y cuello. Junto al cáncer de orofaringe constituyen alrededor del 2% de todos los tumores malignos. Se trata del octavo cáncer más frecuente en los hombres y el decimoquinto en mujeres, en países occidentales. Tiene una incidencia (tasa de incidencia estandarizada por edad) de 6,0 en hombres y 2,3 en mujeres (1). En EEUU (2), se ha descrito una incidencia anual media de 11,7 (17,8 para hombres y 6,4 para mujeres) por 100.000 habitantes y ajustada por edad a la población del año 2000 y una mortalidad media de 2,5. Según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (3), para el 2020, en España se habrán producido unos 8.600 casos de cáncer de cavidad oral, de los que más de 6.000 habrán aparecido en hombres y algo más de 2.500 en mujeres. La edad promedio al momento del diagnóstico es 62 años.

El cáncer de cavidad oral incluye a aquellos que se originan en el interior de la cavidad oral, desde el límite posterior del bermellón labial hasta el paladar blando, pilares anteriores y base de la lengua. Por tanto, la cavidad oral incluye las siguientes áreas específicas: labios, mucosa bucal, encías superior e inferior, suelo de la boca, trígono retromolar, paladar duro y lengua móvil (2/3 anteriores), mientras que quedarían excluidos de ese concepto de cáncer oral, los tumores de paladar blando, de fosas amigdalinas y del tercio posterior de la lengua. [Figura 8 del anexo 1](#).

La cavidad oral está tapizada por el epitelio de revestimiento en el que asienta la mayoría de los tumores malignos. Por ello, el carcinoma epidermoide o de células escamosas (*oral squamous cell carcinoma, OSCC*) es el más frecuente, representando a más del 90% de los casos (2, 4, 5).

El carcinoma escamoso de labio es el tumor maligno más frecuente de la cavidad oral (constituye el 25% de todos los tumores orales) y también el de mejor pronóstico. Del interior de la cavidad oral, el cáncer de lengua es el más frecuente seguido por el de suelo de boca (FOM, *floor of mouth*) (6). Les seguirían, en orden descendente, los tumores de mucosa bucal, trígono retromolar, paladar duro y encía (7). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de estos tumores orales son el consumo tabáquico y de alcohol, y en el cáncer de labio, la exposición al sol junto al tabaco.

El OSCC presenta una **mortalidad** superior al 50% en términos globales, incluyendo los estadios iniciales y los avanzados. Considerando también el cáncer de labio, la mortalidad global sería de un 26,7% (1.211 casos de los 4.526 registrados en 2018) debido a la menor tasa de mortalidad del cáncer de labio (datos OMS, 2018).

La cavidad oral tiene un rico drenaje linfático y las metástasis ganglionares cervicales se dan en una alta proporción en los estadios precoces, en hasta un 30% (8, 9). El **factor pronóstico** más relevante en los OSCC es la presencia de metástasis ganglionares cervicales que se asocia a una reducción de la supervivencia en casi un 50% en comparación a los casos N0 (9-11), y en caso de que exista diseminación extracapsular la supervivencia no llegaría al 30% (12, 13). El riesgo de afectación ganglionar cervical varía dependiendo de la localización del tumor primario, de modo que los carcinomas de paladar duro y encía superior presentan un crecimiento más lento y escasa tendencia a producir metástasis ganglionares cervicales, mientras que los de lengua, suelo de boca y encía inferior, tienen peor pronóstico y una mayor diseminación ganglionar cervical, especialmente los de lengua que tienen una mayor probabilidad de presentar metástasis cervicales (casi en un 50-60% de los casos) (8-10).

Los grupos de ganglios cervicales superiores (niveles I-III) constituyen la primera estación de drenaje linfático, mientras que los grupos de ganglios inferiores (niveles IV-V) no suelen hallarse afectados sin que previamente se hayan afectados los de niveles I-III, con la excepción de las **skip metastases** o metástasis aisladas o atípicas (14). [Figura 9 del anexo 1](#). Algunos autores han descrito estas **skip metastases** en nivel III (sin que haya afectación de ganglios en niveles I ni II) en un 10% de pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral y orofaringe (15). Estas **skip metastases** pueden explicar las recurrencias regionales en sitios alejados de la cirugía de vaciamiento. Los tumores de lengua suelen extenderse a los niveles I y II, y sólo una pequeña proporción de casos metastatizan de forma contralateral o bilateral, dependiendo de su proximidad a la línea media y su agresividad histopatológica (6). También los tumores de la parte posterior de lengua tienen más probabilidad de presentar metástasis en nivel IIB y contralaterales. Los tumores situados cerca de la línea media, como los de FOM, se extienden a niveles I y IIA y en un 25% presentan metástasis bilaterales. Los T1 de FOM con metástasis bilaterales (N2) se clasifican en estadio IV<sub>A</sub>, tienen una supervivencia global (OS) a los 5 años es del 34% y una supervivencia específica de enfermedad (DSS) es del 52% o inferior (10).

La **afectación ganglionar contralateral** a la lesión primaria varía entre un 0,9-36%. Su presencia puede reducir la supervivencia en hasta 5 años y suelen presentarse en tumores grandes, en los pobremente diferenciados y en los de FOM o los que se sitúan en la línea media (16).

En torno al 10% de los pacientes con OSCC muestra adenopatías palpables (cN1) en el momento del diagnóstico. Estos pacientes con ganglios palpables tienen alto riesgo de presentar metástasis en los niveles I a III mientras que las metástasis al nivel V son muy poco frecuentes. El diagnóstico de estos pacientes cN1 suele realizarse en un 95% de los pacientes de forma preoperatoria, mediante la exploración física, pruebas de diagnóstico por imagen y citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF). Sin embargo, en los pacientes con OSCC precoz T1-2 cN0 se estima que existe un porcentaje alto de casos, de un 20-30% (17-19), en los que existen **metástasis ganglionares ocultas**, es decir, metástasis no detectables mediante exploración clínica, ni por técnicas de imagen ni mediante marcadores biológicos (20, 21). El examen clínico tiene un bajo rendimiento diagnóstico y ninguna de las técnicas de diagnóstico por imagen presenta suficiente sensibilidad (Se) para identificar si estos ganglios están afectados. En el meta-análisis realizado por de Bondt y cols (22) comparando diferentes técnicas de imagen, se informó que la PAAF guiada por ecografía era la técnica que presentaba una mayor efectividad diagnóstica (mayor *odds ratio* diagnóstica, DOR) para estadificación de ganglios cervicales, con una Se agregada del 80% y una especificidad (Sp) agregada del 98%. Sin embargo, en el estudio comparativo entre la biopsia del ganglio centinela (BGC) y la PAAF en pacientes con OSCC cN0 realizado por Chaturvedi y cols (23) se encontraron resultados muy diferentes, con una BGC más efectiva que la PAAF para la detección de metástasis ocultas en cuello, aunque con una Se baja (71%), que los propios autores explicaron por el tipo de estudio histopatológico llevado a cabo sólo con tinción con hematoxilina y eosina (H&E) y no realizando estudio inmunohistoquímico (IHQ). Los bajos resultados de la PAAF fueron explicados por estos autores porque en el meta-análisis se habían incluido pacientes N0 y N+ y que los tumores no eran exclusivamente de cavidad oral. Para la tomografía por emisión de positrones-tomografía computerizada (PET-CT) se ha encontrado un alto valor predictivo negativo (VPN), cercano al 99% (12).

El único método fiable para realizar una estadificación precisa es el estudio histopatológico de ganglios extirpados durante la cirugía, por lo que ésta, además de diagnóstica, será terapéutica en aquellos pacientes con metástasis ocultas. Por ello, el tratamiento estándar es la resección del tumor primario junto a la disección cervical (ND) ipsi o bilateral. Según el procedimiento realizado, la disección podrá ser desde menos invasiva (disección cervical selectiva, SND) hasta muy invasiva y con mayor morbilidad (disección cervical radical, RND, o radical modificada, MRND). La selectiva puede limitarse a los niveles I-III (disección supraomohioidea, SOHND) o de los niveles I-IV (disección supraomohioidea extendida, SOHNDe).

No obstante, para ese otro porcentaje del 70% de pacientes que no presenta metástasis, la ND no ofrece mayores ventajas que la observación clínica (24) y, por tanto, en estos casos se habría sometido a los pacientes a un sobretratamiento innecesario que lleva asociado una considerable morbilidad.

Por tanto, en los pacientes con OSCC valorar el estado ganglionar tiene importancia por su valor pronóstico, pero también porque resulta necesario para decidir el **tratamiento**. El tratamiento estándar de los pacientes con ganglios positivos (clínica o radiológicamente) es la resección quirúrgica del tumor primario y la disección cervical electiva o profiláctica (END, *elective neck dissection*), que incluya los niveles I a V, y la resección de otras estructuras dependerá de cada caso, con o sin tratamiento adyuvante postquirúrgico, basado en estrategias multidisciplinares, con el fin de maximizar el control oncológico y minimizar el impacto terapéutico físico y funcional (10, 25). Si en la ND aparecen ganglios positivos a metástasis, la probabilidad de recurrencia oscila entre el 10-24% y por este motivo se recomienda administrar radioterapia (RT) adyuvante cuando hay dos o más ganglios afectados y quimioterapia (QT) si existe afectación extracapsular/extranodal. Si, por el contrario, la ND descarta afectación cervical, la probabilidad de recurrencia es <10% (10).

En muchos centros hospitalarios, la opción diagnóstica más habitual para realizar este estadiaje es la END y su posterior estudio histológico, que se considera, hasta el momento, el *gold standard* (26, 27). Sin embargo, dada la prevalencia estimada de metástasis ocultas en este estadio tumoral, la END sólo sería realmente efectiva en ese 20-30%, mientras que en el 70-80% restante su uso supondría un sobretratamiento innecesario (28, 29), no exento de posibles comorbilidades, por lo que su realización continúa siendo un tema en debate (30, 31).

Otros centros prefieren realizar una vigilancia o seguimiento estrecho de estos pacientes. Es la opción denominada “*wait and see*” o “esperar y ver” que, además de ser lo más adecuado para ese alto porcentaje de pacientes sin metástasis ocultas, evita la morbilidad asociada a la END, permite estancias hospitalarias más cortas y reduce los costes del tratamiento. Sin embargo, incluso en centros con experiencia quirúrgica, esta opción se asocia a tasas de recurrencia cervical superiores al 20% (32) que necesitarán cirugías de rescate más agresivas. Además, se ha asociado a un incremento del número de pacientes que requieren tratamiento radioterápico post-quirúrgico, en comparación a los casos sometidos a END como primera opción; a una reducción de la supervivencia (de hasta un 20% menor) y un incremento de las secuelas para el paciente (33).

La decisión de realizar la END deberá estar basada en el riesgo de metástasis ganglionares de cada paciente en concreto. Suele indicarse en aquellos pacientes con alto riesgo de tener metástasis ocultas. Según Weiss y cols (19), en un paciente cN0 se debería optar por esperar y ver si la probabilidad de tener metástasis ocultas es inferior al 20% mientras que si supera este porcentaje, se debería realizar END. Sin embargo, la END no es siempre el mejor procedimiento en estos pacientes.

Según datos aportados por Massey y cols (9), la incidencia de metástasis ocultas varía según el estadio T1 vs T2. El meta-análisis realizado por estos autores ofreció unos porcentajes del 11,5% en el caso de los T1 frente a casi el doble para los T2 (24,5%) y una probabilidad 2,6 veces mayor de presentar metástasis ocultas los pacientes T2 frente a los T1.

Los dos factores que predicen con mayor seguridad la presencia de metástasis ganglionares cervicales son el tamaño tumoral y la profundidad de invasión (DOI) de las células tumorales en el tejido muscular subyacente a la mucosa donde se originó el tumor (34, 35). De hecho, se ha incluido en la 8ª edición del sistema de clasificación de la AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control*) de estos tumores (36). Aproximadamente, sólo entre el 40-50% de los pacientes con OSCC se diagnostican en estadios precoces cT1/T2N0 (37). De acuerdo al sistema de clasificación TNM de la AJCC/UICC, los OSCC en estadio precoz (T1-T2) son aquellos que presentan un tamaño <4 cm en su mayor dimensión, ausencia de invasión a tejidos adyacentes y que no presentan afectación metastásica linfática. Además, la DOI es un factor importante a tener en cuenta, de hecho, la nueva clasificación de la AJCC/UICC refleja su importancia y su efecto negativo en el pronóstico, y el peor patrón de invasión (WPOI) tipo 5 se ha asociado a un incremento de la recurrencia locorregional, incluso en tumores T1(38).

También se tratan con cirugía los pacientes cN0 cuando va a ser complicado realizar un seguimiento estrecho del paciente y cuando la cirugía del tumor primario o la reconstrucción del defecto quirúrgico implican intervención del cuello.

En cambio, cuando la probabilidad de metástasis ocultas es baja, existe la posibilidad de hacer END o sólo observación. Sin embargo, los resultados de la mayoría de estudios prospectivos, ensayos randomizados y meta-análisis comparativos entre estas dos alternativas, la END y el seguimiento, han confirmado que la END se asocia a mayor OS, mayor DSS y a una tasa significativamente menor de recurrencia cervical (9, 39-44).

D'Cruz y cols (26) habían comparado la END realizada en el momento de la resección del tumor primario frente a la resección cervical terapéutica, realizada cuando se detecta recurrencia ganglionar cervical durante el seguimiento de los pacientes. Encontraron que la END mejoraba hasta en un 12,5% la OS (OS de 80%, con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de 74,1-85,8, para los tratados con END vs OS de 67,5%, con un IC 95%: 61,0-73,9 para la opción esperar y ver), reducía el riesgo de muerte en un 36% (HR de muerte de 0,64, con un IC 95%: 0,45-0,92, para los tratados con END), y tenía una mayor supervivencia libre de enfermedad (DFS) en el grupo tratado con END (69,5% vs 45,9%;  $p < 0,001$ ). Además, el porcentaje de eventos adversos fue 6,6% frente a 3,5% para los grupos electivo y terapéutico, respectivamente.

No obstante, la END se asocia a una importante morbilidad, que incluye dolor cervical postquirúrgico (en un 47-80% de pacientes), dependiendo de si se respeta o no el plexo sensitivo cervical; alteraciones de la movilidad del brazo (aproximadamente en un tercio de los casos); alteraciones sensitivas del pabellón auricular y área mastoidea (en un 38% de los pacientes) o alteraciones de la movilidad del labio inferior (en un 25-30% de los casos) (45, 46). Si fuera posible evitar las disecciones innecesarias, se evitarían los riesgos y complicaciones asociadas a la END, se reduciría el número de cirugías y el tiempo de estancia hospitalaria. Por ejemplo, en los tumores de lengua parece que un 70% no se acompañan de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico. Por este motivo, se podría justificar no realizar ND de forma rutinaria.

En este contexto surgió la posibilidad de utilizar la BGC como técnica alternativa segura y efectiva para estadificar a pacientes con OSCC T1/2 sin evidencia de metástasis ganglionares cervicales (47-49).

## 1.2. Biopsia del ganglio centinela

Se define como **ganglio centinela (GC)** el ganglio linfático que recibe de forma directa y en primer lugar el drenaje linfático de una determinada lesión tumoral (50). El concepto de GC se fundamenta en la idea de la diseminación secuencial de las células tumorales a través de los vasos linfáticos, de manera que un tumor maligno primario drena inicialmente, de forma ordenada y predecible, hacia un ganglio linfático determinado, que se denomina GC, y en un estadio posterior a los otros ganglios secundarios (51). El GC no necesariamente es el ganglio más cercano al tumor y pueden existir varios GCs. Por definición, si se produce la diseminación linfática del tumor primario, el GC será el primero de la estación ganglionar de drenaje que presentará las células metastásicas. Por esto, el GC será el mejor tejido de referencia para tomar una biopsia de forma selectiva y analizarlo histopatológicamente mediante técnicas apropiadas. Si en el GC no existe infiltración tumoral metastásica, se puede pensar que el resto de ganglios linfáticos estará libre de enfermedad y se podrá adoptar una actitud terapéutica más conservadora en la cirugía de los OSCC evitando realizar una linfadenectomía completa, lo que reduce los eventos adversos asociados y mejora la calidad de vida. Por el contrario, si el GC está afectado, la probabilidad de que se hayan extendido las metástasis a otros ganglios linfáticos es alta y en estos casos se indicaría el vaciamiento ganglionar cervical.

El concepto de GC se introdujo (52) en los años 70 pero hasta la década de los 90 no empezó a realizarse la BGC en melanomas (50). Desde entonces, su uso se ha ido extendiendo para la estadificación de diferentes procesos malignos, siendo un procedimiento diagnóstico ya consolidado en la estadificación de otros tumores como mama y melanoma y muy utilizado en carcinoma de cérvix y endometrio (53-56).

Ante los buenos resultados de la BGC para estadificación de otros tumores malignos, fue a finales de los años 90 cuando empezó a utilizarse en pacientes con OSCC cT1/2N0. En 1996, se informó sobre el uso de la sonda gamma para BGC en OSCC (57). Desde entonces se han ido realizando numerosos estudios de validación y ensayos observacionales para determinar la utilidad de la BGC en OSCC con resultados de alta Se, alto VPN y bajas tasas de fallo regional (recurrencia cervical) en pacientes con BGC negativo (58-61), de modo que su uso se ha ido implementando progresivamente en numerosos centros de Europa y EEUU (47, 48, 62).

Tras los resultados encontrados en el meta-análisis de Thompson y cols (63), donde se confirmó que la BGC seguida de ND tenía una Se del 95% y VPN del 96%, se decidió su incorporación en las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para estadificación de OSCC I o II y se recomienda el uso de BGC en pacientes sin signos clínicos de afectación ganglionar pero con riesgo significativo de metástasis ganglionares por el tamaño del tumor o su invasión (64, 65).

Sin embargo, a pesar de los resultados publicados de estudios prospectivos multicéntricos e incluso de algunos meta-análisis (48, 49, 62, 63, 66, 67), todavía no se ha establecido el uso la BGC en la práctica clínica en pacientes con OSCC y se mantiene abierto el debate pues se trata de un procedimiento invasivo, “*time-consuming*”, que requiere de un equipo multidisciplinar experto, que presenta una tasa de 10-15% de falsos negativos (FN), y que, si el resultado del estudio histopatológico diferido es positivo, supone someter al paciente a una segunda cirugía (12).

En el caso de los OSCC en estadio precoz, la BGC permite estudiar el drenaje linfático tumoral e identificar de forma selectiva aquellos ganglios que con mayor probabilidad pueden contener metástasis ocultas (los GCs). La escisión selectiva de los GCs y su estudio histopatológico permitirán conocer el estado de los demás ganglios cervicales y tomar la decisión más adecuada sobre si es necesario realizar END si se confirma la presencia de metástasis ocultas o, por el contrario, evitar el sobret ratamiento de los pacientes que no tengan metástasis cervicales (68). Algunos estudios estiman que para prevalencias de metástasis ocultas entre 5,2-64,5%, la mejor opción diagnóstica sería la BGC, mientras que sólo cuando esa probabilidad es <5,2% estaría indicada la vigilancia (en casos de tumores pequeños y con mínima invasión vertical <2 mm) y el vaciamiento cervical se consideraría la estrategia terapéutica adecuada cuando las probabilidades de presentar metástasis ocultas superan el 60,5% (69).

Algunos autores (28, 70) han encontrado que en pacientes con cáncer oral, la diseminación linfática puede ocurrir de forma no secuencial, sino con “salto de nivel” o *skip metastases* lo que daría aún más importancia a realizar el estudio de BGC y no estaría justificado realizar la ND sólo del nivel I y II de forma sistemática.

La BGC estaría **indicada en** pacientes con tumores OSCC en estadios T1 o T2, accesibles a la inyección del radiotrazador y estadio clínico-radiológico N0, con buen estado general que permitiera realizar, si fuera necesario, una ND.

### 1.3. Aspectos técnicos de aplicación de la prueba

En la BGC se aplican sucesivamente tres procedimientos médicos distintos: la linfogammagrafía, la cirugía y el estudio histopatológico, lo que implica disponer de un equipo multidisciplinar de profesionales de la Medicina Nuclear, la Anatomía Patológica y la Cirugía de cabeza y cuello (33, 71, 72). Debe ser realizada siempre por personal con suficiente experiencia para que sea posible la correcta identificación de los GCs en este tipo de tumores, donde se ha demostrado una gran variabilidad entre personas.

- La **linfogammagrafía** es la prueba de imagen dinámica y estática, planar o tomográfica, que utiliza radioisótopos para la visualización del drenaje linfático y la identificación del GC. Después, este deberá ser biopsiado y analizado histológicamente con el fin de determinar si están o no afectados de células tumorales.
- La linfogammagrafía se inicia, en el Servicio de Medicina Nuclear, con la inyección del radiotrazador. Se puede realizar el mismo día de la cirugía del tumor primario o el día anterior, aunque el **protocolo** de un día parece ser la opción más ventajosa por disponer de un mayor contaje radiactivo que mejora la capacidad de detección del GC, y porque se ha observado una mayor concordancia entre las imágenes precirugía y la detección de la sonda.
- Como **radiotrazadores** se utilizan nanocoloides marcados con tecnecio 99 metaestable ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Se trata de partículas neutras y biológicamente inertes, con un tamaño de partículas óptimo (<80 nm), que tras ser inyectadas en el espacio intersticial son absorbidas por los vasos linfáticos y alcanzan rápidamente los ganglios linfáticos. Aquí son atrapadas por los macrófagos por un proceso de fagocitosis dentro de los GCs de modo que el trazador queda retenido en su interior por un tiempo relativamente largo (73).

Se dispone de varios nanocoloides autorizados: los compuestos de albúmina sérica humana nanocoloidal ( $^{99m}\text{Tc}$ -HSA nanocolloidal, Nanocoll<sup>®</sup>, GE Healthcare SAS) y los de sulfuro de renio coloidal (Nanocis<sup>®</sup>, CIS BIO International). Otro radiotrazador es el  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept (Lymphoseek<sup>®</sup>). A diferencia de los anteriores que se basan en partículas que quedan retenidas en el punto de inyección, el  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept se fija de forma específica a los receptores de unión de la manosa (CD206) situados en la superficie de los macrófagos (muy abundantes en los ganglios linfáticos) y células dendríticas, de modo que se produciría un rápido aclaramiento del punto de inyección con rápida captación y retención durante un largo periodo de tiempo en los GCs permitiendo altos rendimientos diagnósticos (74, 75). Este radiotrazador resulta muy útil para mejorar el diagnóstico de GC cercanos al tumor primario.

- El **radionúclido** utilizado para el marcaje de dichos trazadores es el  $^{99m}\text{Tc}$ , un isótopo radiactivo frecuentemente empleado en medicina nuclear por sus características idóneas para un uso clínico: se trata de un emisor gamma puro, con una energía media de 140 keV y un período de semidesintegración corto (6,02 horas), que se asocia a baja exposición a la radiación del paciente y del personal sanitario (68, 76, 77).
- Se recomienda una **actividad media** de 47 MBq (30-50 MBq) en el caso de seguir un protocolo de un día o de 70 MBq si el protocolo es de dos días, diluida en un pequeño volumen (de 0,2-0,5 ml).
- La **forma de inyección** del radiotrazador resulta de gran importancia en el rendimiento de la BGC. Se recomienda una inyección perilesional submucosa porque en la capa mucosa existe una elevada concentración de capilares linfáticos, lo que permite una mayor área de captación y un drenaje linfático más rápido, mejorando así la calidad de imagen y facilitando una identificación mejor y más rápida de los vasos linfáticos y GCs. Por el contrario, se deben evitar las inyecciones intratumorales y las profundas con el fin de evitar sangrados, que generarían un incremento de la actividad de fondo, ocasionando imágenes de baja calidad y mayor dificultad para identificar los GCs.
- Durante el estudio gammagráfico, el paciente debe colocarse de forma similar a como se vaya a colocar durante la cirugía.

- Las técnicas de imagen nuclear utilizadas para tumores de cabeza y cuello pueden ser la **gammagrafía convencional planar**, que es el procedimiento utilizado de forma rutinaria preoperatorio para detección e identificación del GC. La gammacámara tiene la ventaja de permitir la visualización de toda el área del cuello. La realización prequirúrgica de una linfogammagrafía resulta esencial para estudiar el patrón individual de drenaje linfático.
- Se deben adquirir imágenes tempranas (**estudio dinámico**) desde el momento de la inyección y durante 5-10 minutos para visualizar la distribución del radiotrazador migrando hasta el GC. Este estudio resulta esencial porque ayuda a identificar a qué ganglios drena directamente el tumor y así diferenciar entre el GC y los ganglios de segundo o tercer nivel, lo que facilita una escisión más selectiva de los GCs. El estudio dinámico permite mostrar el patrón individualizado de drenaje pues hasta en un 16% de pacientes se ha descrito un drenaje inesperado, con afectación ganglionar contralateral en casos de tumores bien lateralizados o drenaje unilateral en tumores de la línea media.
- Unos 30 minutos después de su administración, el trazador se localiza y permanece en el GC hasta incluso 24 horas después, lo que posibilita la realización de las **linfogammagrafías estáticas**, a los 30 y 60 min y 18 horas tras la inyección (68, 71, 78). Estas imágenes planares deben adquirirse en proyección anteroposterior, para visualizar si existe drenaje linfático bilateral desde el tumor primario. También se pueden adquirir imágenes laterales u oblicuas, así como imágenes tardías, aunque éstas últimas suelen ser de utilidad sólo en tumores situados en la línea media (79).
- El uso de SPECT-CT permite obtener unas imágenes tomográficas de mayor calidad, aportando una información anatómica más detallada y, en ocasiones, permitiendo observar un mayor número de GCs que la gammagrafía planar. Se recomienda hacer SPECT-CT tras las imágenes planares (68). Incluso es posible realizar un estudio PET-CT.
- Los GCs identificados se marcarán sobre la piel con tinta indeleble.

- En el momento de la cirugía, se aconseja realizar primero la extirpación del tumor primario y después el estudio de BGC, especialmente en los tumores de FOM con el fin de reducir la probabilidad del efecto *shine-through*. Una vez extirpado el tumor primario, se utilizará una sonda manual intraoperatoria conectada a un detector de radiaciones gamma, que permitirá al médico nuclear localizar el GC donde permanece el radiofármaco inyectado. La sonda emite un pitido, de mayor intensidad cuanto mayor es la cantidad detectada del isótopo radiactivo. De esta forma, el cirujano puede determinar con exactitud la situación del GC y extirparlo para su posterior análisis (80). En ocasiones, además de la sonda detectora se podrá utilizar una gammacámara portátil para visualizar los GCs marcados con el radiotrazador. No debe utilizarse una única sonda gamma sin la linfogammagrafía preoperatoria puesto que en muchas ocasiones existen más de un GC que pueden drenar en diferentes direcciones.
- Se considera GCs al que tiene una radiactividad al menos 10 veces la radiactividad de fondo. Ese GC de mayor radiactividad se extirpa y también si hay otros ganglios adyacentes con un conteo superior al 10% del conteo de GC (24, 72). La radiactividad se confirma *ex vivo* con la ayuda de la sonda gamma y se verifica la radiactividad residual en cuello para asegurar que se han resecao los GCs. También puede utilizarse una gammacámara portátil para confirmar que la extirpación ha sido completa.
- En algunos casos se han utilizado otros marcadores como la tinta azul que migrará hasta el GC, tiñéndolo, para facilitar al cirujano su localización (81, 82). Los dos colorantes utilizados para tinción del GC son el azul patente V (*Patent Blue V Dye*), generalmente utilizado por grupos europeos, japoneses y australianos, y el azul de isosulfán (*Isosulfan Blue Vital Dye*), un derivado del anterior, utilizado por grupos americanos. No está claro si el uso de estos colorantes azules tiene un valor añadido. Según las recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial y de Cabeza y Cuello (SECOM CyC), “la actitud más correcta es no inyectar azul vital sino realizar la localización de los GCs sólo en función de la radiactividad emitida por los mismos” (83). Según los datos del ensayo *Sentinel European Node Trial* (SENT), existe baja concordancia entre los resultados encontrados con este colorante y la linfogammagrafía, posiblemente por sus

diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. La tinta azul se desplaza rápidamente hacia los ganglios distales mientras que los nanocoloides son atrapados de forma más eficiente permitiendo una mejor identificación del GC (33).

- Recientemente se ha incorporado otro colorante vital, el verde de indocianina (ICG), que se vuelve fluorescente cuando se expone a una luz cercana al infrarrojo, haciendo visibles los GCs (84, 85). Es el compuesto fluorescente más utilizado por su gran disponibilidad y cuyo uso ha sido aprobado por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) y la FDA (*Food and Drug Administration*) (86, 87). Se trata de una tinción no-tóxica de bajo peso molecular y de rápido aclaramiento hepático. La ICG permite la visualización de los GCs de forma fácil, altamente sensible y en tiempo real durante la cirugía. Su inyección se realiza durante la misma cirugía y no requiere pruebas de imagen en las horas previas a la cirugía. Como el ICG solo no se retiene en el GC, se combina con albúmina nanocoloidal (ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocoloide). Cuando se combinan ambos trazadores, durante la cirugía se localizarán los GCs mediante la sonda gamma detectora y la cámara infrarrojos (*near-infrared*, NIR) intraoperatorias para detección de ambos trazadores. Permite visualizar el GC en pocos minutos después de la inyección de forma fácil, altamente sensible y en tiempo real durante la cirugía. Se han descrito resultados muy buenos de efectividad (del 100%) (86, 88), incrementando la precisión diagnóstica de la BGC en comparación a la realizada sólo con trazador radiactivo, siendo particularmente de gran valor en la identificación de GCs cercanos al punto de inyección (89, 90). Además, el ICG tiene un buen perfil de seguridad, con una tasa de eventos adversos de 0,005%, mientras que para el azul de isosulfán se estima en 0,7-1,1% y para el azul patente, de 0,4% (86).
- Los GCs extirpados se someten a un **estudio histopatológico intraoperatorio** para determinar si están o no afectados por células tumorales. Este análisis intraoperatorio del GC incluye la impronta celular ganglionar y el estudio anatomopatológico de secciones congeladas del GC. La impronta de tejido ganglionar permite estudiar material celular procedente del GC en fresco, sin fijar, obtenido mediante la impresión de la huella que deja cada una de las caras de las secciones seriadas de 2-4 mm de grosor sobre el portaobjetos. Las muestras se fijan en alcohol y se tiñen con técnicas convencionales como la H&E. Este análisis citológico intraoperatorio tiene muchos FN. La segunda técnica

intraoperatoria es la congelación del tejido ganglionar a -20° C y posterior corte de secciones que serán teñidas con H&E. Deberán ser secciones a distintos niveles que permitan detectar, por lo menos, metástasis de más de 2 mm.

Estas dos técnicas intraoperatorias utilizadas de forma convencional dependen de la experiencia del técnico que procesa la muestra y del patólogo que interpreta los resultados, pero en general, ofrecen una Se y un VPN muy variables. Su resultado se obtiene en un corto espacio de tiempo, lo que permite al cirujano tomar decisiones a tiempo, durante la misma cirugía, de modo que ante un resultado positivo, se podrá practicar la ND completa en el mismo acto quirúrgico (62).

En los últimos años se han incorporado algunas técnicas moleculares al estudio intraoperatorio, basadas en la amplificación del ácido nucleico mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), con las que es posible identificar marcadores específicos de células epiteliales como la citoqueratina 19. Entre estas pruebas se incluye la OSNA (*One-Step Nucleic Acid Amplification*), que permite detectar células tumorales en el GC (91). Se basa en el método RT-LAMP (*reverse transcription loop-mediated isothermal amplification*), que consiste en una transcripción inversa (amplificación) del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de la citoqueratina 19 (CK-19). De esta forma, el método OSNA mide de forma cuantitativa el mRNA de la CK-19 (mide el número de copias del mRNA de la CK-19) existente en el GC (92, 93). Si <300/μl se considera negativo y si >300/μl se considerará positivo (91). El número de copias de mRNA de la CK19 está en relación con el tamaño de la metástasis y la carga tumoral con la probabilidad de que haya más ganglios afectados. Se utiliza como marcador en el cáncer por su alta expresión en células tumorales y baja expresión en las células normales del ganglio linfático (94). La duración del método OSNA es de unos 30-40 minutos, lo que permite su realización intraoperatoria (95).

El estudio histológico intraoperatorio no permite el estudio del GC en su totalidad, por lo que cuando el resultado es negativo, debe completarse con el **estudio diferido** del GC restante (68). En una primera fase, los GC extirpados son fijados en formol 10% e incluidos en parafina (FFPE). Cada ganglio es biseccionado de forma manual a través del hilio, si es identificable, o a través de su eje mayor. Cuando el espesor de esas mitades es >2,5 mm, cada bloque será nuevamente seccionado para proporcionar bloques adicionales de 2,5 mm de espesor. De cada uno de estos bloques de 2,5 mm se deben obtener dos secciones histológicas: una se teñirá con H&E y la otra con anticuerpos anti-pan-citoqueratinas AE1/AE3 para análisis IHQ, que serán examinadas por microscopía para detectar la presencia o ausencia de metástasis.

De acuerdo al sistema TNM de estadificación, se considerarán macrometástasis (pN1, sistema TNM de estadificación) si son  $\geq 2$  mm de diámetro; micrometástasis (pN1mic, sistema TNM de estadificación) si el diámetro está entre 0,2 y 2 mm o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido; y células tumorales aisladas (ITCs) (pN0 [mol+]) si se detectan mediante técnica molecular o pN0(i+) si se detectan mediante inmunohistoquímica o tinción H&E: si tamaño  $\leq 0,2$  mm o si aparecen menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido (96). La presencia de ITCs tiene consideraciones contrarias según los estudios, para unos se considera que son metástasis mientras que para otros autores no lo son.

Si el GC aparece microscópicamente libre del tumor, se pasará a una segunda fase en la que se realizará el seccionamiento seriado múltiple por pasos (SSS) de forma obligatoria. Los bloques serán cortados a aproximadamente a 150  $\mu\text{m}$  de grosor y se teñirán alternativamente con H&E y anticuerpos anti-citoqueratinas AE1/AE3 (60).

El resultado del estudio histológico posoperatorio suele remitirse entre 3 y 5 días después de la intervención. Si no se detectan células tumorales, el estudio se informa como negativo, es decir, que no existe diseminación linfática; para estos pacientes estará indicado hacer sólo un estrecho seguimiento clínico. Por el contrario, cuando este análisis diferido es positivo para metástasis, será preciso programar una segunda intervención para realizar una ND completa.

Cuando la BGC es positiva, sea en el estudio intraoperatorio o diferido, se someterá al paciente a una ND. Para tumores del suelo de boca o de la cara ventral de lengua, o si sobrepasan la línea media, se recomienda la SOHND bilateral (97). En los pacientes en los que no se identifica el GC durante la cirugía, se realizará ND completa.

Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, ante las diferencias en el uso clínico de la BGC para el estudio de metástasis ocultas en pacientes con OSCC T1/2N0 y a la vista de los potenciales beneficios en cuanto a efectividad diagnóstica y terapéutica, seguridad, calidad de vida y coste-efectividad, en comparación a la práctica habitual de la END.

## 2. Objetivos y Alcance

### 2.1. Objetivos

Como **objetivos principales**, se quiere estudiar si la BGC es un método diagnóstico efectivo y seguro para el estudio de las metástasis cervicales ocultas en cáncer de cavidad oral y labio, en comparación al vaciamiento ganglionar cervical.

Los **objetivos secundarios** son los siguientes:

- Estudiar la calidad de vida de los pacientes en comparación a las alternativas de vaciamiento cervical y “esperar y ver” en términos de aceptación, miedo, calidad de vida, preferencias, etc.
- Revisar si la BGC es coste-efectiva en comparación al tratamiento habitual de la ND.
- Valorar el impacto organizativo de la implementación de la BCG en los centros hospitalarios.

### 2.2. Alcance

Este informe de evaluación trata de responder a las preguntas de investigación: ¿Cuál es la efectividad diagnóstica, seguridad y el coste-efectividad de la BGC en el estudio de las metástasis ganglionares ocultas en pacientes con carcinoma epidermoide de cavidad oral y labio en estadios I y II, sin ganglios linfáticos afectados clínico-radiológicos (N0)? ¿Cuáles son las percepciones del paciente sobre la calidad de vida ante la realización de la BGC?

Se estima que el porcentaje de pacientes con cáncer de cavidad oral y labio en los que podría estar indicada la BGC es de un 25-30% del total.

Se abordarán los siguientes aspectos:

- Eficacia/efectividad de la prueba en términos de validez diagnóstica o rendimiento de la misma (sensibilidad, especificidad, falsos positivos, falsos negativos y valores predictivos). Otras medidas de efectividad serían la supervivencia de pacientes tratados con BGC, tasas de recurrencias y/o de control de la enfermedad, mortalidad.
- Seguridad de la BGC: posibles eventos adversos, morbilidad asociada al procedimiento.
- Calidad de vida de los pacientes ante la realización de la BCG.
- Eficiencia, en términos de coste-efectividad, de incorporar la BCG como prueba de detección de las metástasis ocultas.

El informe va dirigido a los profesionales sanitarios implicados en el manejo de estos pacientes y a los gestores de las prestaciones sanitarias.

# 3. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de estudios de validez diagnóstica, de seguridad y de coste-efectividad de la BGC en comparación a las alternativas de vaciamiento cervical y “esperar y ver”. También se han revisado otros aspectos como la calidad de vida de los pacientes ante este procedimiento y aspectos éticos y organizativos relacionados con su uso.

En la elaboración de este informe se ha seguido el manual metodológico de EUnetHTA (*HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions 1.0*) (98) y la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), desarrollada en el marco de desarrollo de las actividades de la Red Española de Agencias de ETS y Prestaciones del SNS RedETS (99).

## 3.1. Criterios de selección de estudios

Para la selección de los estudios se aplicaron los criterios de inclusión recogidos en la [tabla 1](#).

<b>Tabla 1. Criterios de inclusión.</b>	
<b>Participantes</b>	Adultos con carcinoma escamoso de cavidad oral y/o labio, en estadios T1 o T2, cN0. CIE C00, C01, C02, C04, C05.0, C06.
<b>Index test</b>	BGC.
<b>Comparadores/ prueba de referencia</b>	Vaciamiento ganglionar cervical profiláctico y “esperar y ver”.
<b>Medidas de resultados</b>	<u>De efectividad:</u> Los artículos incluidos debían tener suficientes datos para calcular los índices de validez diagnóstica de BGC, los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y FN. Artículos que aportaran los parámetros de efectividad diagnóstica. OS, DFS, DSS de los pacientes. Mortalidad. Recidivas locales y/o a distancia de cada procedimiento. <u>De seguridad:</u> complicaciones y/o eventos adversos en el paciente asociados a la BCG, potenciales problemas de seguridad en el paciente y en los profesionales sanitarios por el uso de isótopos radiactivos. Presencia y grado de severidad o disfunción de cada complicación, como alteraciones en la movilidad del hombro, linfedema, cicatrices, etc. Calidad de vida en general. <u>De impacto económico:</u> costes, coste-efectividad y/o coste-utilidad de la BCG frente al vaciamiento cervical. Tiempos (en minutos) de cirugía.

	<p>Estancia hospitalaria (en días) de cada procedimiento.</p> <p>Costes de formación para su utilización por personal sanitario.</p> <p><u>En el paciente:</u> medidas de resultados percibidos por los pacientes (calidad de vida, depresión y ansiedad, estado funcional, entre otras); percepciones, aceptación de la prueba, repercusión psicológica. Presencia o no y nivel de ansiedad de los pacientes según el procedimiento aplicado, cuestionarios empleados para su valoración.</p> <p><u>Otras:</u></p> <p>Implicaciones organizativas, entrenamiento de los profesionales.</p>
<b>Diseño de estudios</b>	<p>Para evaluar la efectividad diagnóstica se seleccionaron artículos originales de estudios de evaluación de la validez diagnóstica con un tamaño muestral superior a 25 pacientes. Se incluyeron estudios de casos y controles, cohortes y ensayos clínicos aleatorios (ECAs). También se seleccionaron las revisiones sistemáticas, meta-análisis e informes de ETS.</p> <p>Para la revisión de la condición clínica y de la tecnología se incluyeron protocolos clínicos, documentos de consenso y guías de práctica clínica.</p> <p>Para estudiar el coste-efectividad y los aspectos relacionados con la calidad de vida de los pacientes y el impacto organizativo se consideraron estudios de evaluación económica, bien fueran análisis de costes, de coste-efectividad, coste-utilidad o coste-beneficio, y revisiones sobre evaluación económica; y revisiones narrativas y estudios cualitativos.</p>
<b>Idiomas de publicación</b>	Inglés y español.
<b>Años de publicación</b>	<p>La búsqueda preliminar permitió identificar un meta-análisis (67) publicado en 2017 que recogía la literatura (artículos originales) publicada hasta el 11 de septiembre de 2016. Puesto que los criterios de inclusión y exclusión de los estudios primarios en este meta-análisis coincidían con los de este informe, se decidió tomar como fecha de inclusión los artículos publicados a partir de septiembre de 2016.</p> <p>Para la revisión de aspectos relacionados con percepciones de los pacientes, aspectos organizativos y de costes, la búsqueda no se limitó por fecha.</p>

### 3.2. Criterios de exclusión.

- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.
- Artículos todavía en proceso de publicación en la fecha de realización de la búsqueda.
- Estudios que no aportaran suficientes datos para poder generar la tabla 2x2 o que no aportaran parámetros de efectividad diagnóstica ni de supervivencia o seguridad.

- Estudios de un caso, revisiones narrativas (exceptuando las que incluyan aspectos sobre percepciones de los pacientes, organizativos y/o éticos), editoriales, *abstracts* de congresos, cartas al director y artículos de opinión.

### 3.3. Fuentes de información

Se consultaron las bases de datos bibliográficas PubMed (Medline) y EMBASE, la Cochrane Library, las bases de datos DARE, NHSEED y HTA del *Centre for Reviews and Dissemination* de la Universidad de York, TripDatabase, *Web of Science* (WOS), Scopus, la Biblioteca Virtual en Salud. Se consultaron los sitios web de asociaciones y sociedades médicas relacionadas como la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNiM), la SECOM CyC, la Sociedad Española de Cirugía Bucal (SECIB), la Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO), *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (SNMMI), *European Association of Nuclear Medicine* (EANM), *European Society of Surgical Oncology* (ESSO) o la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).

También se buscó información en los sitios web de las agencias de ETS y a través de INAHTA (Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias), EUnetHTA, además de la AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality's*) y NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*).

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse* y Guía Salud.

Se buscaron ensayos clínicos en marcha en las siguientes bases de datos: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), ClinicalTrials.gov, *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) y *EU Clinical Trials Register*, con el fin de localizar ensayos en marcha o que hubieran finalizado recientemente.

Por último, se revisaron los listados de referencias de los artículos originales, revisiones y/o meta-análisis seleccionados.

No se incluyeron resúmenes de congresos ni artículos no publicados.

### 3.4. Estrategias de búsqueda

Se utilizó tanto el vocabulario controlado de las distintas bases de datos consultadas como términos libres, adaptados a cada fuente de información.

- **Términos de búsqueda:**

Términos MESH: “Sentinel Lymph Node Biopsy”, “Mouth Neoplasms”, “Lip Neoplasms”, “Tongue Neoplasms”, “Head and neck neoplasms”, “Carcinoma, Squamous Cell”, “Neck dissection”, “Cost-Benefit Analysis”.

Términos Emtree: “sentinel lymph node biopsy”, “mouth tumor”, “lip tumor”, “tongue tumor”, “head and neck tumor”, “squamous cell carcinoma”, “cost benefit analysis”.

- **Otros términos libres:**

- Para las pruebas diagnósticas: “Sentinel lymph node biopsy”, “SLNB”, “Sentinel node biopsy”, “SNB”, “elective neck dissection”, “END”, “wait and see”, “watchful and waiting”, “biopsia del ganglio centinela”, “vaciamiento cervical profiláctico”, “vaciamiento regional profiláctico”, “disección cervical electiva”.
- Para la población: “early-stage oral cavity squamous cell carcinoma”, “OSCC”, “cN0 neck”, “Oral Cancer”, “Oral Tumor”, “Tongue Cancer”, “Tongue Tumor”, “Lip Cancer”, “Lip Tumor”.
- Análisis económico: “cost-effectiveness”, “cost-effectiveness analysis”, “decision analytic model”, “AVAC”, “QALY”, “costs”, “cost-utility”, “cost-benefit analysis”, “economic evaluation”, “coste-efectividad”, “coste-utilidad”, “evaluación económica”.

### 3.5. Proceso de selección de estudios

La selección de estudios se realizó por pares, de forma independiente, entre las dos investigadoras. Los desacuerdos surgidos en este proceso se resolvieron por consenso. Este proceso se inició con la lectura del título y *abstract* de las referencias recuperadas en la búsqueda. Aquellos estudios que parecían cumplir los criterios de inclusión y aquellos que no podían descartarse se recuperaron a texto completo y su lectura permitió decidir sobre la selección final de los estudios incluidos en esta revisión.

En cada etapa, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, que habían sido establecidos *a priori*.

Este proceso de selección de estudios se representó de forma detallada mediante el diagrama de flujo de PRISMA.

### 3.6. Extracción de datos

Se utilizará un formulario de recogida de datos, elaborado específicamente para este informe, y basado en las categorías y dominios del Core Model 3.0 (100), con el que se elaborarán las correspondientes tablas de evidencia.

La extracción de datos de los estudios seleccionados se realizó por ambas revisoras, de forma independiente. Los desacuerdos surgidos se resolvieron por consenso entre dichas investigadoras. No se contactó con los autores de las publicaciones.

De cada estudio se extrajeron los siguientes datos:

- Primer autor, año de publicación, país donde se realizó el estudio, diseño del estudio, si se realizó en un solo centro hospitalario o en varios.
- Tamaño del estudio, sexo y edad (media o mediana) de los pacientes incluidos.
- Tumor primario: localización, tipo histológico, estadio tumoral.
- Detalles sobre la BGC: radiotrazador utilizado, otros marcadores empleados como tinta azul (azul patente o azul de metileno) o ICG, dosis administradas, tiempo de realización de la linfogammagrafía, estudio planar vs tomográfico.
- Análisis histopatológico de los GCs extirpados: citología por impronta, congelación rápida, tinción con H&E, estudio IHQ, SSS.
- Detalles sobre otras pruebas de diagnóstico realizadas.
- Detalles sobre el tratamiento realizado.
- Prueba de referencia: estudio histopatológico de muestras de ND vs seguimiento.
- Tiempo de seguimiento de los pacientes tras la BGC y/o la cirugía.
- Variables de resultado y medidas de efectividad: tasa de detección de GC, tasa de GC positivos, VP, FP, FN, VN, supervivencia global (OS), supervivencia específica de enfermedad (DSS), supervivencia libre de enfermedad (DFS), la tasa de recurrencia cervical, RFT (tiempo libre hasta recurrencia en cualquier localización, bien sea local, regional o a distancia), tiempo libre hasta recurrencia nodal aislada (sin recurrencia local ni a distancia), mortalidad.
- Tiempo de estancia hospitalaria.
- Seguridad: complicaciones, eventos adversos.

### 3.7. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos randomizados utilizando la herramienta Risk of Bias de la Cochrane para los ECAs (101). Se realizó por pares y de forma independiente y los desacuerdos se resolvieron por consenso.

### 3.8. Síntesis de los datos

Se realizó un análisis descriptivo y narrativo de las tablas de evidencia. Para los ECAs no se ha realizado síntesis cuantitativa puesto que sólo se localizaron dos estudios con este diseño. Para los estudios observacionales con tabla 2x2 sí se realizó meta-análisis utilizando el módulo MIDAS (*MetaAnalytical Integration of Diagnostic Accuracy Studies*) de STATA v.16 (StataCorp, College Station, TX, USA). Se analizó la presencia de heterogeneidad entre estudios mediante la  $\text{Chi}^2$  y el índice de inconsistencia  $I^2$ . Se calcularon los estimadores sumarios de Se, Sp, LR (*likelihood ratio* o cociente de probabilidad) positivo y negativo y DOR de la BGC para detección de metástasis ocultas cervicales en pacientes con OSCC en estadio precoz. Se obtuvieron los *forest plots* de representación de estos parámetros. Se plasmaron los estudios en el plano ROC y se generó la curva SROC (curva ROC sumaria) obteniendo el AUC (área bajo la curva) y su IC al 95%. Se generó el gráfico de modificación de la probabilidad. Se analizó la posible presencia de sesgo de publicación de forma gráfica y mediante el test de regresión de Egger.

Se analizaron las limitaciones encontradas en los estudios incluidos y las propias limitaciones de esta revisión y meta-análisis.

## 4. Resultados

### 4.1. Resultados de la búsqueda y selección de estudios

Se realizaron dos búsquedas diferenciadas. Una búsqueda para identificar los estudios sobre la efectividad de la BGC para la correcta estadificación de los carcinomas epidermoides de cavidad oral y labio, además de los referidos a la calidad de vida de los pacientes respecto al uso de este procedimiento, y otros estudios que analizaran aspectos organizativos o éticos. Y una segunda búsqueda de estudios de evaluación económica de la BGC en el diagnóstico y/o manejo de pacientes con cáncer oral y de labio.

En la búsqueda de efectividad se localizaron 394 referencias (383 de forma electrónica y 11 de forma manual). De este total inicial, se descartaron 9 porque eran anteriores a 2016, 5 referencias duplicadas y 100 *abstracts* de congresos. De las restantes 280 referencias potencialmente relevantes, la lectura del título permitió descartar 106; y tras la lectura del *abstract*, se descartaron otras 115 referencias. Entre estas referencias descartadas, 13 eran revisiones sistemáticas o meta-análisis sobre ND y/o la opción esperar y ver, 5 eran meta-análisis sobre BGC y 5 guías clínicas o documentos de consenso o recomendaciones de Sociedades científicas. Entre las 59 referencias potencialmente elegibles, la lectura a texto completo permitió excluir 36 estudios (34 de efectividad de la BGC y 2 de calidad de vida de los pacientes) quedando incluidos 21 estudios de efectividad de la BGC y 2 sobre calidad de vida de los pacientes.

En marzo de 2021 se hizo una búsqueda de actualización que recuperó 18 referencias sobre el uso de la BGC en los OSCC. De estas referencias, se descartaron 11 (2 originales con una N inferior a la considerada en los criterios de inclusión, 3 revisiones narrativas, 3 cartas o editoriales, 3 estudios que no analizaban la efectividad o utilidad clínica de la BGC) y se incluyeron en el informe 4 originales (102-105) (3 de efectividad y 1 de calidad de vida), pero también se seleccionaron un nuevo meta-análisis (106) y dos documentos sobre posicionamientos de sociedades científicas (6, 107). Además, a finales de abril del 2021 se publicó el estudio de Hasegawa y cols (108), que consideramos necesario incluir en el informe por tratarse de ensayo clínico randomizado.

La búsqueda de estudios económicos permitió recuperar 48 referencias (47 mediante la búsqueda electrónica y 1 de forma manual). De ellas, 41 se descartaron tras lectura del título, quedando 7 artículos como potencialmente elegibles y de ellos se seleccionaron 4.

Por lo tanto, el número total de estudios incluidos para la revisión de efectividad diagnóstica ha sido de 25, para la revisión de calidad de vida de los pacientes se han incluido 3 artículos y para la revisión de estudios económicos 4. En las **figuras 1 y 2** se muestran los diagramas de flujo de ambos procesos de recuperación de referencias y su selección para la inclusión en este informe.

Además, se han revisado las 6 revisiones sistemáticas y meta-análisis y 9 guías clínicas o documentos de consenso publicados a partir de 2016.

Los artículos excluidos y el motivo de su exclusión se presentan en la **tabla 11 de anexo III**.

**Figura 1. Proceso de selección de estudios de efectividad y calidad de vida de los pacientes.**

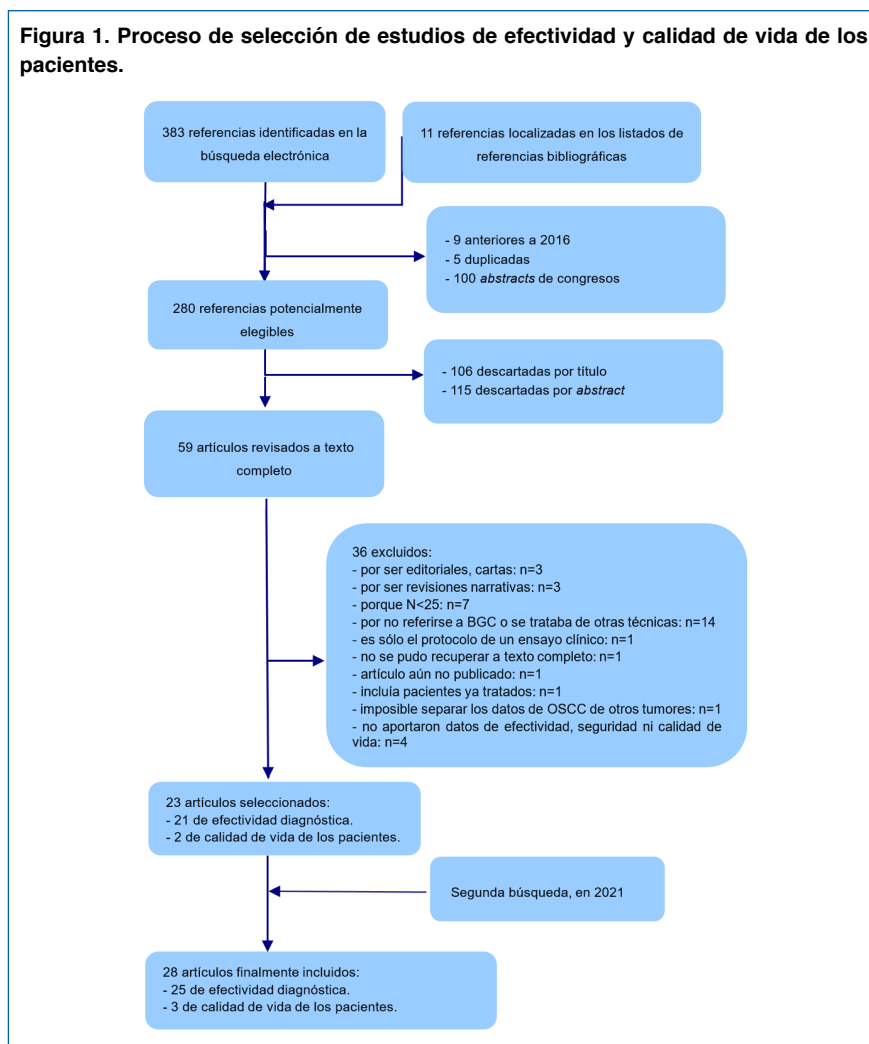
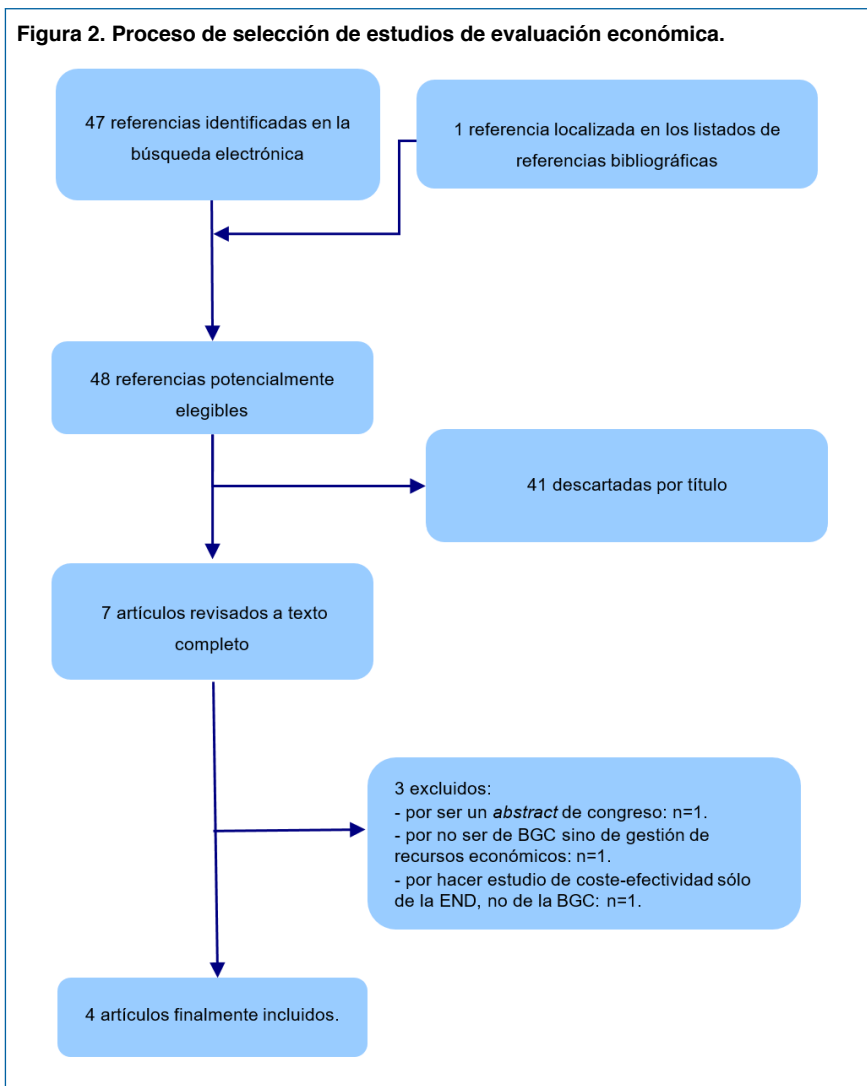


Figura 2. Proceso de selección de estudios de evaluación económica.



## 4.2. Estudios de efectividad de la BGC. Descripción de los estudios seleccionados

Del total de 25 estudios originales sobre efectividad de la BGC incluidos en este informe, dos (104, 108) eran ensayos clínicos randomizados en los que se comparaba la BGC con la END. El resto eran estudios observacionales.

### 4.2.1. Ensayos clínicos aleatorizados

A continuación, se presentan los dos ECAs publicados sobre BGC en pacientes con OSCC en estadio precoz y en la [tabla 2](#) se recogen las principales características y resultados.

1) El ECA más reciente ha sido publicado en abril del presente año (108) aunque se registró en UMIN-CTR en noviembre de 2011 (UMIN000006510). Se trata de un ensayo en fase III de no-inferioridad, controlado y aleatorizado, realizado en 16 centros hospitalarios de Japón, cuyo objetivo era comparar la ND guiada por BGC vs END en pacientes con OSCC cT1/T2N0, en términos de supervivencia, funcionalidad cervical y presencia de complicaciones asociadas a ambos procedimientos. Los **criterios de inclusión** fueron pacientes  $\geq 18$  años, con OSCC confirmado histológicamente, cT1/T2N0 sin metástasis a distancia (de acuerdo a la 7ª edición de la AJCC/UICC), con  $\geq 4$  mm de DOI, que no hubieran recibido tratamientos previos y tras firmar el consentimiento informado. La presencia de metástasis ganglionares cervicales se había descartado mediante CT con ecografía si era necesaria, resonancia magnética (RM) y/o PET. El **reclutamiento de pacientes** se realizó entre noviembre de 2011 y enero de 2016. Mediante **asignación aleatoria** (método de minimización, para minimizar el desequilibrio entre grupos) se formó un grupo ND de 138 pacientes y un segundo grupo de BGC de 137 pacientes, aunque finalmente quedaron 137 y 134 pacientes en cada grupo.

En total se incluyeron 179 hombres (66,1%) y 92 (33,9%) mujeres, con una edad mediana de 63 años (rango, 21-90). Los tumores primarios fueron de tumores de lengua en 223 (82,3%) pacientes, 27 (10%) eran de FOM, 13 (4,8%) de encía inferior y 8 (3%) de mucosa bucal. En cuanto al estadio T clínico, 220 (81,2%) eran cT2 y 51 (18,8%) eran cT1. La distribución de pacientes y características de estos fueron similares entre ambos grupos.

La **BGC** se realizó tras inyección de una dosis 74 MBq de <sup>99m</sup>Tc-fitato, en 1 ml, en cuatro puntos alrededor del tumor el día anterior a la cirugía. Se hizo linfogammagrafía con o sin SPECT/CT. Durante la cirugía, se utilizó una sonda gamma detectora para localizar el GC. Para evitar el fenómeno *shine-through* se realizó la escisión del tumor primario antes que la BGC, siempre que era posible.

El **estudio histopatológico del GC** se realizó en dos etapas. Un primer análisis intraoperatorio de cortes congelados (de 2 mm de grosor). Para aquellos con resultado positivo, se realizó ND terapéutica en ese mismo acto quirúrgico, de niveles I-IV o I-V, según el caso. Por el contrario, en los casos con resultado negativo, los bloques eran incluidos en parafina para un examen diferido posoperatorio más exhaustivo, utilizando 2 secciones de 4 micras, que se estudiaron tras tinción con H&E y análisis IHQ (anticuerpos anti-citoqueratina AE1/AE3). Si el resultado de este segundo análisis era positivo, se realizaba la ND terapéutica en una segunda intervención dentro de las siguientes 6 semanas. En ambos grupos, los **ganglios no-centinelas** se sometieron a análisis de rutina mediante tinción con H&E de un corte dado por el centro del ganglio.

En el grupo de **END** se practicó una SOHND.

La variable de resultado primaria fue la OS a los 3 años, con margen de no-inferioridad del 12%. Las variables de resultado secundarias fueron la funcionalidad poscirugía y las complicaciones o eventos adversos, además de la DFS a los 3 años.

La ND se practicó a 133 de 137 pacientes (97,1%) en el grupo de ND y a 53 de 134 (39,5%) en el grupo BGC, bien en la primera cirugía o en una segunda intervención posterior. Se confirmaron GC positivos en 24,8% (34 de 137) de pacientes del grupo ND y 34,3% (46 de 134) del grupo BGC. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En total, se identificaron 418 GCs en 132 de 134 pacientes del grupo BGC, lo que supuso una media de 3,2 GCs por paciente y una tasa de detección de 98,5% (132 de 134). El análisis mediante cortes congelados identificó un total 37 lesiones (2 ITCs, 10 micrometástasis y 25 macrometástasis) en 32 (24,2%) de los pacientes, mientras que el análisis por H&E y/o IHQ identificó 54 lesiones (9 ITCs, 20 micrometástasis y 25 macrometástasis) en 45 (34,1%) pacientes. En este estudio, la presencia de ITCs fue considerada como positiva a metástasis, como ya se había considerado por parte de otros autores (109). A los 32 casos positivos en los cortes congelados se les pudo realizar la ND en el mismo procedimiento quirúrgico (70,0%). La Se del estudio de cortes congelados fue de 68,5% (37 lesiones de 54) o 71,1% (32 pacientes de 45) si se toma al paciente como unidad.

El **tiempo mediano de seguimiento** fue de 3,1 años (37 meses y rango intercuartílico (IQR) de 36-39). El seguimiento de los pacientes se realizó a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses tras cirugía. La **OS a los 3 años** en el grupo BGC fue del 87,9% (límite inferior del IC 95% de 82,4%) que no fue inferior (margen de no-inferioridad del 12%) a la del grupo ND (86,6%; límite inferior del IC 95% de 80,9%), p para no-inferioridad <0,001.

La **DFS** a los 3 años en el grupo BGC fue del 78,7% (límite inferior del IC 95% de 72,1%) que tampoco no fue inferior a la del grupo ND (81,3%; límite inferior del IC 95% de 75,0%), p para no-inferioridad <0,001.

Durante el seguimiento, se observó **recurrencia** en 18,2% (25 de 137) y 21,6% (29 de 134) en los grupos END y BGC, respectivamente. Las recurrencias fueron locales y/o regionales y no se encontraron diferencias entre ambos grupos. En el grupo END hubo 4 FN (casos que después fueron recurrencia regional) y 7 FN en el grupo BGC. La tasa de FN fue de 10,5% en el grupo ND y 15,1% en el grupo BGC.

La **funcionalidad** (evaluada mediante el test de abducción del brazo (AAT) y el cuestionario de calidad de vida de disfunción del cuello a los 1, 3, 6 y 12 meses) fue significativamente mejor en el grupo BGC que en el grupo ND. La rigidez del cuello fue peor el primer mes tras la ND pero mejoraba con el tiempo, igual que los demás elementos evaluados de funcionalidad.

Se identificaron **eventos adversos** en 14,6% (20 de 137) pacientes del grupo ND y en 9% (12 de 134) en el grupo BGC, pero no se encontraron diferencias significativas entre ambos. Se produjo 1 **fallecimiento** por infarto de miocardio en grupo ND y 1 fallecimiento por neumonía en el grupo BGC.

Los autores concluyeron que la BGC era no-inferior a la END en términos de OS y que había resultado superior en términos de funcionalidad del cuello, además de ser menos invasiva que la END. Además, señalaron que la BGC tenía ciertas ventajas como poder identificar *skip metastases* en nivel IV y metástasis contralaterales no sospechadas; generalmente, las metástasis ganglionares se dan en los niveles I-III pero se han descrito en hasta un 10% en el nivel IV (110), fuera de los niveles que se hubieran analizado en caso de END, y tal como habían detectado estos mismos autores en un trabajo previo, el porcentaje de lesiones contralaterales podía ser del 10% (111). Por otro lado, si la BGC intraoperatoria detecta la presencia de metástasis, se puede tomar la decisión de cambiar el procedimiento quirúrgico y realizar una resección *pull-through* de cara a la seguridad del paciente. En cuanto al estudio intraoperatorio, los autores encontraron un mayor rendimiento en el análisis de multicortes (cortes de 2 mm) de congelación rápida frente a la citología por impronta (112, 113). Mencionaron, también, que el estudio

SSS es más preciso, aunque requiere más tiempo, esfuerzos y costes. Además, para conseguir resultados adecuados con la BGC incidieron en la necesidad de que el cirujano tuviera suficiente experiencia y en la importancia de asegurar una estrecha colaboración de radiólogos y patólogos para lograr un correcto diagnóstico pre-, post- e intraoperatorio.

Un hecho interesante en este estudio es que los investigadores tuvieron en cuenta la DOI, que es un predictor independiente de OS y de DSS. La clasificación T del tumor cuando hay baja tasa de metástasis ganglionares ocultas puede no ser la apropiada para estudios en los que la OS sea la variable principal de resultado. Por este motivo, los autores decidieron poner como criterio de inclusión aquellos con una DOI  $\geq 4$  mm, y así excluir aquellos casos en los que se presuponía que tendrían baja probabilidad de tener metástasis ganglionares. Por otro lado, la resección *pull-through* está indicada en tumores invasivos y se ha demostrado más segura oncológicamente que la resección peroral, especialmente en los tumores T2. En este estudio, este tipo de cirugía *pull-through* se practicó en un porcentaje similar de pacientes en el grupo ND y grupo BGC (18,2% vs 17,2%, respectivamente) y todos eran T2.

Este ensayo clínico fue financiado a través de una beca del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón. No se dispone de información respecto a posibles conflictos de interés de los autores.

2) El ensayo clínico **Senti-MEROL trial**, randomizado, abierto, de equivalencia (104) se realizó en 10 centros en Francia con el objetivo de estudiar la equivalencia entre BGC vs END en términos de supervivencia libre de recurrencia (RFS) en ganglios cervicales, RFS locorregional, DSS y OS, a los 2 y 5 años, además de analizar el tiempo de estancia hospitalaria, la morbilidad de hombro y cuello y número de prescripciones de fisioterapia en el periodo post-cirugía.

La asignación randomizada se realizó utilizando bloques balanceados en cada centro, con una ratio 1:1. Se seleccionaron adultos con OSCC operable cT1/T2N0, de acuerdo a la 7ª edición de la clasificación TNM de la AJCC/UICC, sin historia previa de cáncer de cabeza y cuello, de cirugía de cuello ni de RT. El estatus N0 se estableció por CT con contraste o por RM.

Se formaron dos grupos totalmente comparables en todas sus características. El brazo estándar fue el de la ND, que incluía cirugía del tumor primario y END homolateral o bilateral si el primario alcanzaba la línea media, seguido de análisis rutinario histopatológico de los ganglios. El brazo experimental fue el de la BGC tras inyección de radiotrazador y seguido de linfogammagrafía el día previo a la cirugía o la misma mañana del día de la cirugía. Durante la cirugía se utilizó una sonda gamma portable para identificar a los GCs. Finalmente se analizaron 279 pacientes, 139 en grupo ND y 140 en grupo BGC.

El análisis histopatológico intraoperatorio se realizó por impronta citológica y estudio de muestras congeladas del GC. Si resultado positivo, se indicaba la ND. Si era positivo en el análisis tras la cirugía en el estudio de SSS e IHQ, se indicaba la disección en una segunda intervención. Sólo las micro o macrometástasis se consideraron como diseminación tumoral, no la presencia de ITCs. La ND era bilateral si se encontraban lesiones contralaterales o si se había observado drenaje bilateral en la linfogammagrafía.

Se realizó seguimiento durante al menos 5 años. Cada 2 meses el primer año, cada 4 meses el segundo año y una vez al año los siguientes 3 años.

El número medio de ganglios extraídos por paciente fue de 29,09 (SD=14,99) en grupo ND y 2,93 (SD=1,42) en grupo BGC. En el brazo de BGC, 29 pacientes se sometieron a ND en la primera cirugía del tumor primario por fallo en la técnica de la BGC (n=8) o porque se detectaron GCs positivos en el estudio intraoperatorio (n=21, que supuso un 15,9% de los 132 pacientes con BGC correctamente realizada). La BGC fue negativa en 111 pacientes y de estos negativos, el estudio histopatológico diferido con SSS e IHQ dio positivo en 12 pacientes y negativo en 99.

La ND se realizó en una segunda cirugía en 12 pacientes en el grupo de BGC donde el análisis histopatológico intraoperatorio había resultado negativo. En 26 de 33 GC positivos (79%) se hizo disección de nivel IIb.

Los resultados del análisis intraoperatorio histopatológico vs análisis diferido definitivo dieron lugar a los siguientes valores de la tabla 2x2: VP=21, FP=0, FN=12 y VN=99, y por ello, los parámetros diagnósticos fueron los siguientes: Se de 63,6%, Sp de 100%, valor predictivo positivo (VPP) del 100% y VPN del 89,2%.

El **tiempo medio de seguimiento** fue de  $4,95 \pm 2,45$  años ( $5,15 \pm 2,33$  años en el grupo ND y  $4,74 \pm 2,55$  años en el grupo de BGC;  $p=0,15$ ).

No se encontraron diferencias en la **tasa de recurrencia ganglionar** entre ambos brazos: en 14 de 139 (10,1%) pacientes en el grupo ND y en 13 de 140 (9,3%) en el grupo de BGC ( $p=0,82$ ).

En la [tabla 2](#) se muestran los resultados de RFS cervical y locorregional, DSS y OS de ambos grupos de estudio a los 2 y 5 años.

<b>Tabla 2. Supervivencia en el ensayo clínico de Garrel y cols (104).</b>				
	<b>A los 2 años</b>		<b>A los 5 años</b>	
	<b>Brazo ND</b>	<b>Brazo BGC</b>	<b>Brazo ND</b>	<b>Brazo BGC</b>
<b>RFS ganglios cervicales</b>	89,6% (IC 95%: 0,83-0,94)	90,7% (IC 95%: 0,84-0,95)	89,6% (IC 95%: 0,83-0,94)	89,4% (IC 95%: 0,82-0,94)
<b>RFS locorregional</b>	83,1% (IC 95%: 0,75-0,89)	81,8% (IC 95%: 0,74-0,87)	73,6% (IC 95%: 0,64-0,81)	76,3 % (IC 95%: 0,67-0,83)
<b>DSS</b>	95,5% (IC 95%: 0,90-0,98)	93,0% (IC 95%: 0,87-0,96)	88,6% (IC 95%: 0,82-0,93)	87,1% (IC 95%: 0,79-0,92)
<b>OS</b>	92,6% (IC 95%: 0,87-0,96)	88,7% (IC 95%: 0,82-0,93)	81,8% (IC 95%: 0,74-0,88)	82,2% (IC 95%: 0,74-0,88)

BGC: biopsia del ganglio centinela, DSS: supervivencia específica de enfermedad, ND: disección cervical, OS: supervivencia global, RFS: supervivencia libre de recurrencia.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la RFS ganglionar cervical ( $p=0,92$ ), RFS locorregional ( $p=0,83$ ), DSS ( $p=0,68$ ) ni en la OS ( $p=0,42$ ) entre ambos grupos.

La diferencia entre ambos grupos de la RFS cervical a los 2 años fue de 1,1%, que es menos al 10% de la hipótesis, lo que confirmaba la equivalencia entre las dos estrategias.

De los pacientes inicialmente considerados pN0, 11 del grupo ND (10,1% de 109 pacientes) y 8 del grupo BGC (8,1% de 99 pacientes con pN0) presentaron recurrencia cervical ( $p=0,61$ ).

Además, en el grupo ND, 18 (12,95%) presentaron un segundo tumor primario en cabeza y cuello, 20 (14,39%) recurrencia local, 2 pacientes desarrollaron enfermedad metastásica y 4 (2,88%) desarrollaron otro tipo de cáncer, mientras que en el grupo de BGC, 14 (10%) pacientes desarrollaron un segundo tumor primario de cabeza y cuello, 19 (13,57%) recurrencia local, 1 paciente evolucionó a enfermedad metastásica y 6 (4,29%) desarrollaron otro tipo de tumor.

La **estancia hospitalaria (mediana)** sí presentó diferencias entre ambos grupos: en grupo ND fue de 8 días (2-94 días) y de 7 (3-30) días en grupo BGC;  $p<0,1$ . La **estancia media hospitalaria** fue de 10,4 días (SD: 9,13 días) en grupo ND y de 8,09 días (SD: 4,52 días) en grupo BGC;  $p=0,1$ .

Los **cuestionarios de auto-respuesta sobre alteración de cuello y hombro** mostraron valoraciones significativamente peores para el grupo ND a los 2, 4, 6 y 12 meses tras la cirugía, pero no a los 24 meses.

Respecto al **test de abducción del brazo**, un porcentaje significativamente menor de pacientes del grupo ND alcanzaban los 180° sin dolor o esfuerzo a los 2, 4, 6 meses, pero no había diferencias a los 12 y 24 meses.

La **tasa de prescripción de fisioterapia** fue significativamente mayor en el grupo ND a los 2, 4 y 6 meses, pero similar a los 12 y 24 meses.

En el brazo de BGC, se comparó el subgrupo de 12 pacientes en los que se realizó ND en una segunda cirugía con el subgrupo de 21 pacientes a quienes se practicó disección ganglionar en la primera cirugía y no se encontraron diferencias en ninguno de los parámetros funcionales.

Los 12 FN (8,6% de los pacientes del grupo BGC) del estudio histopatológico intraoperatorio necesitaron una intervención posterior. En total, 41 de 140 pacientes del grupo de BGC (29,3%) tuvieron que someterse a ND, y de ellos el 70,7% (29 pacientes) en la misma intervención.

Se observó una menor morbilidad en los pacientes del grupo BGC en el primer año tras la cirugía, pero sin diferencias a los 24 meses. No se encontraron diferencias en los resultados de funcionalidad post-cirugía entre los pacientes sometidos a una segunda cirugía en comparación a aquellos sometidos a ND durante la primera cirugía (aunque no es posible descartar que esta ausencia de diferencias se deba al pequeño número de casos).

Este ensayo demuestra la equivalencia oncológica de la BGC para el tratamiento de OSCC en relación a la ND que se considera la estrategia de referencia. Puesto que en ambos casos se observaron similares tasas de recurrencias y supervivencias a los 2 y 5 años, con unos resultados funcionales mejores para BGC y una estancia hospitalaria menor en el caso de BGC, los autores concluyeron que la BGC debía establecerse como técnica de referencia para el tratamiento de los OSCC en estadio precoz. También reconocieron no disponer de datos basales del test de abducción del brazo, lo que podía perjudicar la interpretación de los resultados y la comparación entre ambos brazos y entre el momento basal y el post-intervención.

No se dispone de acceso a la información referente a posibles conflictos de interés de los autores. El estudio recibió financiación del *French National Institute Cancer*.

**Tabla 3. Resumen de las principales características y resultados de los ECAs sobre BGC en OSCC en estadio precoz en comparación a la END.**

Autor, año	Diseño	Objetivo	Resultados
Hasegawa y cols (108), 2021	Fase III de no-inferioridad, controlado y randomizado (método de minimización). En 16 centros japoneses. Grupo ND: 137 pacientes. Grupo BGC: 134 pacientes.	Comparar la ND guiada por BGC vs END	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS a los 3 años:</b> en el grupo BGC 87,9% (límite inferior del IC 95% de 82,4%), no inferior a la del grupo ND de 86,6% (límite inferior del IC 95% de 80,9%), p para no-inferioridad &lt;0,001.</li> <li>• <b>DFS</b> a los 3 años en el grupo BGC fue del 78,7% (límite inferior del IC 95% de 72,1%) no inferior a la del grupo ND de 81,3% (límite inferior del IC 95% de 75,0%), p para no-inferioridad &lt;0,001.</li> <li>• <b>Recurrencia</b> en grupo ND del 18,2% y en grupo BGC del 21,6%.</li> <li>• <b>Funcionalidad</b> significativamente mejor en el grupo BGC.</li> <li>• <b>Eventos adversos</b> en 14,6% pacientes del grupo ND y en 9% del grupo BGC (sin diferencias significativas).</li> </ul>
Garrel y cols (104), 2020	Ensayo, abierto, de equivalencia y randomizado (bloques balanceados). En 10 centros franceses. Grupo ND: 139 pacientes. Grupo BGC: 140 pacientes.	Estudiar la posible equivalencia entre BGC vs END.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se de 63,6%, Sp de 100%, VPP del 100% y VPN del 89,2%.</li> <li>• De los pacientes inicialmente considerados pN0, 11 del grupo ND (10,1% de 109 pacientes) y 8 del grupo BGC (8,1% de 99 pacientes con pN0) presentaron recurrencia cervical (p=0,61).</li> <li>• No encontraron diferencias en la tasa de <b>recurrencia ganglionar cervical</b> entre ambos brazos: en 14 de 139 (10,1%) pacientes en el grupo ND y en 13 de 140 (9,3%) en el grupo de BGC (p=0,82).</li> <li>• La diferencia entre ambos grupos de la <b>RFS cervical</b> a los 2 años fue de 1,1%, que es menos al 10% de la hipótesis, lo que confirmaba la equivalencia entre las dos estrategias.</li> <li>• No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la <b>RFS ganglionar cervical</b> (p=0,92), <b>RFS locorregional</b> (p=0,83), <b>DSS</b> (p=0,68) ni en la <b>OS</b> (p=0,42) entre ambos grupos.</li> <li>• <b>Estancia hospitalaria</b> mediana: en grupo ND fue de 8 días (2-94 días) y de 7 (3-30) días en grupo BGC; p&lt;0,1.</li> <li>• <b>Funcionalidad hombro y cuello:</b> significativamente peor en el grupo ND a los 2, 4, 6 y 12 meses tras la cirugía, pero no a los 24 meses.</li> </ul>

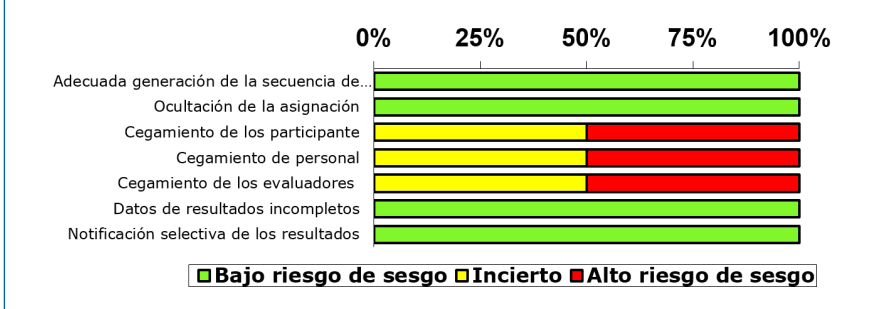
Autor, año	Diseño	Objetivo	Resultados
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de prescripción de fisioterapia: significativamente mayor en el grupo ND a los 2, 4 y 6 meses, pero similar a los 12 y 24 meses.</li> </ul>
<p>DSS: supervivencia libre de enfermedad, END: disección cervical electiva, ND: disección cervical, OS: supervivencia global, RFS: supervivencia libre de recurrencia.</p>			

La calidad de los ECAs, valorada mediante la herramienta *Risk of Bias* de la Colaboración Cochrane, se recoge en la [tabla 4](#) y en la [figura 3](#).

**Tabla 4. Riesgo de sesgos de los ECAs incluidos.**

	Hasegawa (108), 2021	Garrel (104), 2020
Adecuada generación de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Bajo	Bajo
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo	Bajo
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Incierto	Alto
Cegamiento de personal (sesgo de realización)	Incierto	Alto
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Incierto	Alto
Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo	Bajo
Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo	Bajo

**Figura 3. Calidad de los ECAs representada en porcentajes.**



## 4.2.2. Estudios observacionales

Las principales características de los 23 estudios observacionales (33, 37, 102, 103, 111, 114-131) incluidos en este informe y sus resultados más relevantes se recogen en las tablas 5, 6 y 7, aunque la descripción más detallada de cada uno de ellos se presenta de forma tabulada en el anexo IV.

La mayoría fueron realizados en un único centro hospitalario, salvo 5 que fueron multicéntricos, aunque dos (115, 125) de ellos analizaron de forma retrospectiva sendas bases de datos de varios centros. En cuanto al diseño, 13 estudios eran prospectivos y 10 retrospectivos. La mayoría incluía una serie de pacientes a quienes se les realizaba la BGC y en función de su resultado, se decidía realizar o no la ND, bien en la misma intervención o en días posteriores según si el diagnóstico se había podido obtener de forma intraoperatoria o diferida, respectivamente. Sin embargo, tres estudios (103, 115, 130) consideraron dos cohortes diferentes de pacientes, una en las que sólo eran tratados con cirugía y otra segunda cohorte de pacientes a quienes se realizaba BGC y posterior cirugía si la BGC confirmaba la presencia de metástasis ocultas, y en el estudio de Sundaram y cols (131), a un grupo se le realizaba BGC seguida de ND y a otro sólo la ND si la BGC era positiva.

En total, en los estudios observacionales se incluyeron 2.811 pacientes con OSCC en estadio precoz, de los que 1.556 eran hombres y 1.112 mujeres, con una edad mediana que ha oscilado entre los 46 a 65,6 años. Se han informado 1.583 (56,3%) pacientes con cáncer de lengua, 678 (24,1%) de FOM, 93 (3,3%) de labio. El estadio tumoral se identificó como cT1 en 1.383 (49,2%) pacientes, cT2 en 768 (27,3%) y en 21 pacientes como cT3 o cT4.

Estos estudios tenían diversos objetivos referidos al análisis de la BGC como prueba para la detección de metástasis ocultas y su repercusión en el manejo clínico de los pacientes.

La BGC se ha realizado utilizando el radiotrazador solo (en 15 estudios), o combinado con tinta azul (en 6 estudios) o con ICG (en 1 estudio). Generalmente, se ha empleado albúmina nanocoloidal (Nanocoll®) marcada con <sup>99m</sup>Tc. En todos los estudios, tras la inyección peritumoral del radiotrazador, se han realizado linfogammagrafías dinámicas seguidas de las planares en diferentes proyecciones, y salvo en 3 estudios (116, 119, 126), los demás utilizaron también imágenes tomográficas de SPECT/CT que aumentan la precisión tanto en la visualización de los GCs y del patrón de distribución del drenaje linfático como en su situación anatómica, lo que facilita la intervención quirúrgica. Tartaglione y cols (33) encontraron una tasa de FN de SPECT vs linfogammagrafía planar de 10,0% vs 13,5%; p=0,297). También Chandra y cols (114), reconocieron mayor capacidad de la SPECT/CT para detectar GCs en 31% de pacientes que hubieran quedado sin diagnosticar si sólo se hubiera realizado estudio planar. En el propio acto quirúrgico se utiliza una sonda detectora gamma manual para identificar por señal acústica aquellos ganglios de mayor radiactividad, que serán los GCs, y porque algunos GCs no se visualizan con el estudio de imagen linfogammagráfico. El estudio (121) que combinó el radiotrazador con ICG, utilizó tanto la sonda detectora gamma como una cámara de fluorescencia para visualizar los ganglios de color verde.

En los estudios seleccionados, para la realización del procedimiento de BGC se utilizó el **protocolo** 1 día (en 10 estudios), el de 2 días (en 8 estudios) y ambos protocolos en diferentes pacientes (en 5 estudios). Tartaglione y cols (33), confirmaron que no había diferencias significativas en la capacidad de detección de los GCs entre el protocolo de 1 día en comparación al de 2 días (número de GCs detectados de 3,20 vs 3,24; p=0,240), ni en la tasa de FN (10,8% vs 13,3%; p=0,265).

A excepción de cuatro estudios (114, 119, 120, 130), el **examen histopatológico** incluyó el análisis IHQ. En el estudio de Sundaram y cols (131) se mostraron los datos de rendimiento diagnóstico de cada una de estas técnicas. La Se de la BGC para identificar metástasis ganglionares en cortes congelados fue muy inferior (47%) en comparación al análisis del material FFPE (70,59%) y al estudio IHQ (88,23%); el VPN fue de 81,21%, 88,64% y 95,12%, respectivamente; la exactitud diagnóstica fue de 83,9%, 91,07% y 96,43%, respectivamente; y tanto la Sp como el VPP de las tres técnicas fue del 100%.

El **tiempo de seguimiento** de estos estudios osciló entre los 19 y los 92 meses.

La **tasa de detección de GCs** osciló entre el 93,9% y el 100%. Se encontró un número mediano de GCs detectados por paciente de 1,9 a 4,8. El **porcentaje de GCs positivos** a metástasis ocultas osciló entre 11,4% y 50%, aunque la mayoría (11 de los 19 que informaron de este dato) presentaron porcentajes entre el 21% y 37%. Para estos pacientes, la BGC permitió una estadificación correcta, incrementando el estadio tumoral al confirmar que estos pacientes eran N1 y no N0. En el estudio de Boeve y cols (125) la BGC llevó a estadificar a un 27% de pacientes en un estadio superior. Moya-Plana y cols (123) encontraron algunos **factores predictores de positividad de los GCs** como la localización del tumor primario en lengua móvil frente a otras localizaciones (lengua móvil, 29,9% vs 11,2%;  $p=0,0009$ ), el estadio T (T1 16,7 % vs T2 28,0%;  $p=0,028$ ), la presencia de diseminación perineural (38,8% vs 16,3%;  $p=0,0007$ ), la afectación linfovascular (55,2% vs 16,1%;  $p<0,0001$ ) y una DOI  $\geq 5$  mm (37,5% vs 10,0%;  $p=0,0002$ ). Algunos autores (102, 117) demostraron que la DOI se asociaba de forma significativa a la presencia de metástasis en ganglio cervicales.

La BGC permitió la identificación de algunos **GCs contralaterales** que no se hubieran diagnosticado si sólo se hubiera realizado la END. Así, en el estudio de Moya-Plana (123) se detectaron metástasis contralaterales en 8 pacientes (4%), hasta en un 8% llegaron a encontrar Abdul-Razak y cols (37) y en otros dos estudios se describieron porcentajes de 2,8% (122) y del 1% en el estudio de Boeve y cols (125). Otros artículos mencionaron el hallazgo de un **patrón de drenaje linfático inesperado**, como en un 16% de pacientes del estudio SENT y en hasta el 40% de los pacientes del estudio de Abdul-Razak y cols (37).

En la mayoría (22 de 23 estudios) se ha evaluado el **rendimiento diagnóstico de la BGC** frente a la ND. En varios, se ha estudiado su utilidad clínica en cuanto al porcentaje de casos en que el resultado de la BGC modificaba la toma de decisiones al detectar metástasis cervicales ocultas no sospechadas clínicamente ni mediante las pruebas de diagnóstico por imagen. En 17 estudios (33, 37, 111, 117-130) se han aportado los datos de la tabla 2x2 de efectividad diagnóstica de la BGC o se han podido estimar a partir de los valores diagnósticos recogidos en la publicación y se han incluido en el meta-análisis realizado en este informe. Por el contrario, en cinco artículos (102, 103, 114, 116, 131) se aportaban algunos o todos los parámetros de efectividad diagnóstica y se han analizado de forma narrativa y recogido en las tablas de extracción de datos (anexo IV), pero no ha sido posible generar la tabla 2x2 y no se han considerado para el meta-análisis. El estudio de Cramer y cols (115) no aportaba resultados de efectividad diagnóstica de la BGC pero sí otros datos comparativos de supervivencia, recurrencia o seguridad de dos cohortes, una de BGC y otra de END.

En el total de estudios, la Se de la BGC ha oscilado entre 71,4%-100%, la Sp entre 83,3%-100%, el VPP entre 60%-100% y el VPN entre 90,7%-100%. La tasa de FN osciló entre 0% y 28,6%.

Algunos estudios presentaron resultados de **supervivencia** a los 2, 3 y/o 5 años, tanto OS como RFS cervical o DSS. Se ha informado de una DSS entre 85,5% y 96,0% y de una DFS de 81% a 95%. Den Toom y cols (103) informaron de una DSS significativamente mayor para los pT1 del grupo de BGC en comparación a los pT1 tratados con END (96% vs 90%,  $p=0,008$ ) y para los pT2 (90% vs 86%,  $p<0,001$ ), y en los pacientes con tumores de FOM, aquellos tratados con BGC presentaron mayor DSS en comparación a los tratados con END (98% vs 87%,  $p=0,021$ ).

La OS a los 3 años (datos de 3 estudios) en pacientes tratados con BGC osciló entre 82,0% y 89,5% y la OS a los 5 años (datos de 6 estudios) de la BGC entre 77,3% y 97,5%. En el estudio de Moya-Plana y cols (123), no se encontraron diferencias significativas en la OS a los 5 años entre el grupo de ND y BGC (78,7% vs 76,4%), mientras que Hiraki y cols (130) encontraron una OS a los 5 años superior en el grupo de BGC (97,5% vs 84,0%;  $p<0,05$ ). Miura y cols (111) encontraron una OS a los 3 años del 89,5% (IC 95%: 0,78-0,95) en pacientes tratados con BGC, siendo significativamente mayor en los pacientes con GCs negativos ( $p=0,047$ ). Cramer y cols (115) no encontraron diferencias entre la OS a 3 años en los tratados con BGC y END (82,0% vs 77,5%;  $p=0,40$ ), ni en el riesgo de muerte entre los pacientes de ambos grupos (HR=1,03; IC 95%: 0,67-1,59). Goda y cols (126) encontraron que en los pacientes con BGC negativa, la OS y DFS fueron significativamente superiores, y en aquellos en los que la BGC era negativa y tenían bajos niveles de interleukina-6 (IL-6), la OS y DFS fueron del 100%. Hiraki y cols (130) describieron una OS a 5 años en el grupo de BGC + escisión significativamente mayor que en el grupo de sólo escisión (97,5% vs 84%;  $p<0,05$ ).

En el estudio de Moya-Plana y cols (123), no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de **recurrencia a los 5 años** entre el grupo de ND y BGC (77,7% vs 80,7%). Estos autores encontraron que los factores asociados de forma significativa a la recurrencia fueron la localización del tumor (lengua móvil frente al resto, HR=2,8 (IC 95%: 1,4-5,7;  $p=0,004$ )) y el estadio tumoral (T2 vs T1, HR=2,9 (IC 95%: 1,5-5,6;  $p=0,002$ )). Hiraki y cols (130) encontraron que la tasa de recurrencias cervicales fue menor en el grupo de BGC + escisión (4,9% vs 24,2%;  $p<0,05$ ).

En algunos estudios se han presentado datos de aparición de un **segundo tumor maligno** como refirieron Moya-Plana y cols (123) en 17 pacientes de los 229 estudiados o Vigili y cols (116) en 4 pacientes.

Tan sólo en 6 estudios se incluyeron o mencionaron datos relativos a la **seguridad de la BGC**, incluyendo mortalidad post-operatoria y posibles complicaciones asociadas al procedimiento de la BGC, en comparación o no a las ocasionadas por la ND. El número de complicaciones informadas ha sido muy escaso. En general, la morbilidad asociada a la ND ha sido mayor de forma significativa, por ejemplo, Moya-Plana y cols (123) encontraron que 28% vs 8% ( $p < 0,0001$ ) pacientes tratados con ND vs BGC presentaban al menos una complicación, siendo la más frecuente la parálisis facial transitoria (10%). También Sollamo y cols (128) describieron esta misma parálisis facial transitoria como consecuencia de la BGC en un paciente, pero no hubo infecciones en la herida, ni dehiscencias, ni hematomas ni seromas de importancia clínica. Holden y cols (124) informaron de dos complicaciones menores atribuibles al procedimiento (infección de herida y hematoma en cuello) y otras no atribuibles directamente a la BGC como infección torácica y ataque isquémico transitorio dos meses después de la cirugía, cada una de ellas en 1 paciente. Vigili y cols (116) no encontraron ninguna complicación importante como sangrado o parálisis nerviosas, sino sólo otras complicaciones menores (hematomas, en un 3% de pacientes).

Tanto Hiraki y cols (130) como Christensen y cols (89) refirieron ausencia de eventos adversos en el total de la población estudiada. En el primero se informó de que en el grupo de BGC + escisión el tiempo requerido para extraer los GCs fue de 9,2 minutos por GC, la longitud de la cicatriz de 53 mm, el estrés de la BGC para el paciente resultó mínimo y no se encontraron complicaciones como hematoma en cuello, parálisis facial, infección post-quirúrgica ni limitación del movimiento del brazo.

En un número pequeño de estudios se ha recogido información sobre la **estancia media hospitalaria** de los pacientes tratados con BGC en comparación a la estancia asociada a la ND. Vigili y cols (116) diferenciaron entre los pacientes que fueron T1 y T2 con una estancia mediana de 5,4 días vs 6,4 días, y en el estudio de Cramer y cols (115), los tratados con BGC estuvieron ingresados 1 día frente a los 3 días ( $p < 0,001$ ) de aquellos tratados con ND.

**Tabla 5. Características generales de los estudios observacionales.**

Estudio	Año	Diseño_1	Diseño_2	Tiempo de seguimiento (mediano/medio)	N	Hombres	Mujeres	Edad (Mediana/media)	Localización del tumor primario				Estado clínico	
									Lengua	FOM	Labio	Otros	cT1	cT2
Bowe y cols (102)	2021	Prospectivo	Unicéntrico	19 meses	46	22	24	62	32	10		4	41	6
Den Toom y cols (103) *	2020	Retrospectivo	Multicéntrico	2,2 años	488	250	237	63	302	131		55	335	153
Mantilla y cols (117)	2020	Retrospectivo	Unicéntrico	54 meses	70	33	37	61	50	10	3	7	64	3
Vígili y cols (116)	2020	Prospectivo	Unicéntrico	5 años	48	23	25	64,6	31	5		12		
Cramer y cols (115) *	2019	Retrospectivo	Multicéntrico	35,4 meses	240	133	107		134	33	35	38	170	70
Hingsammer y cols (121)	2019	Prospectivo	Unicéntrico	92 meses	41	28	13	57	41				29	12
Krishnamurthy y cols (120)	2019	Prospectivo	Unicéntrico		52	39	13	49	52				30	22
Loree y cols (119)	2019	Retrospectivo	Unicéntrico	50,8 meses	108	61	47	64	65		15	13	56	49
Molstrom y cols (118)	2019	Prospectivo	Unicéntrico	30,4 meses	220	133	87	64,4	113	68		39	146	74
Sundaram y cols (131)	2019	Prospectivo	Unicéntrico	12 meses	58	42	16		45	6		7	25	26
Boeve y cols (125)	2018	Retrospectivo	Multicéntrico	32 meses	91	43	48	62	52	27		12	66	25
Holden y cols (124)	2018	Retrospectivo	Unicéntrico		100								74	26

Estudio	Año	Diseño_1	Diseño_2	Tiempo de seguimiento (mediano/medio)	N	Hombres	Mujeres	Edad (Mediana/media)	Localización del tumor primario				Estadio clínico	
									Lengua	FOM	Labio	Otros	cT1	cT2
Moya-Plana y cols (123)	2018	Prospectivo	Unicéntrico	5,2 años	229	151	78	56	120	91	7	11	119	110
Riese y cols (122)	2018	Prospectivo	Unicéntrico		36	24	12	62,8	10	16		9		
Abdul-Razak y cols (37)	2017	Prospectivo	Unicéntrico		30	17	13	55	26					
Chandra y cols (114)	2017	Retrospectivo	Unicéntrico		44	37	7	46	40			4	25	19
Goda y cols (126)	2017	Prospectivo	Unicéntrico		53	31	22	68,5	24	4	1	24		
Miura y cols (111)	2017	Prospectivo	Multicéntrico	52 meses	57	42	15		49	4		4		50
Hiraki y cols (130) *	2016	Retrospectivo	Unicéntrico	38,5 meses	47	29	18	65,5	29	3		15	14	33
Sollamo y cols (128)	2016	Retrospectivo	Unicéntrico	53 meses	26	16	10				26		19	7
Stoekli y cols (127)	2016	Prospectivo	Unicéntrico	24 meses	40					40				
Pedersen y cols (129)	2016	Retrospectivo	Unicéntrico	32 meses	253	145	106	63	106	120		27	170	83
Tartaglione y cols (33)	2016	Prospectivo	Multicéntrico		434	257	177	60,8	262	110	6	56		

\* se presentan los datos de la cohorte de BGC. FOM: tumores de suelo de boca, N: número de paciente en cada estudio

**Tabla 6. Datos sobre la tecnología y detección de GCs en los estudios observacionales.**

Estudio	Técnica	Protocolo	Planar/ SPECT	IHQ	Tasa detección de GCs	N de GCs por paciente (mediano/ medio)	Incidencia (número) de GCs positivos	Porcentaje de GCs positivos
Bowe y cols (102)	RI + tinta azul	2	Ambos	Sí	100%	3,3	17	37%
Den Toom y cols (103)	RI	Ambos	Ambos	Sí				
Marttila y cols (117)	RI	2	Ambos	Sí	70 (100%)	3	8	11,43%
Vigili y cols (116)	RI	1	Planar	Sí	48 (100%)	2,3	15	31,2%
Hingsammer y cols (121)	RI + ICG	1	Ambos	Sí	41 (100%)		7	17%
Krishnamurthy y cols (120)	RI + tinta azul	1	Ambos	No	98,07%	2,9	17	32,69%
Loree y cols (119)	RI	1	Planar	No	103 (95,4%)	2	21	18,5%
Molstrom y cols (118)	RI	1	Ambos	Sí	99,10%	3	55	25%
Sundaram y cols (131)	RI	1	Ambos	Sí	100%		19	29,3%
Boeve y cols (125)	RI	2	Ambos	Sí	91 (100%)	3	25	27%
Holden y cols (124)	RI + tinta azul	Ambos	Ambos	Sí	98 (98%)	2,5	33	33,7%
Moya-Plana y cols (123)	RI	1	Ambos	Sí	215 (93,9%)	2,5	46	21,4%
Riese y cols (122)	RI	2	Ambos	Sí	35 (97,2%)	3,03	12	33,3%
Abdul-Razak y cols (37)	RI + azul patente V	2	Ambos	Sí	30 (100%)	3	15	50%
Chandra y cols (114)	RI	1	Ambos	No	93% con LP y 95% con SPECT	1,7 con LP y 2,09 con SPECT		
Goda y cols (126)	RI	2	Planar	Sí	53 (100%)	1,9	10	18,9%
Miura y cols (111)	RI	2	Ambos	Sí	57 (100%)	3	35	17,8%

Estudio	Técnica	Protocolo	Planar/ SPECT	IHQ	Tasa detección de GCs	N de GCs por paciente (mediano/ medio)	Incidencia (número) de GCs positivos	Porcentaje de GCs positivos
Hiraki y cols (130)	RI	2	Ambos	No	100%			
Sollamo y cols (128)	RI + azul metileno en 5 pacientes	Ambos	Ambos	Sí		4,8	3	11,5%
Stoeckli y cols (127)	RI	1	Ambos	Sí	39 (98%)		11	28%
Pedersen y cols (129)	RI	Ambos	Ambos	Sí		3	68	27%
Tartaglione y cols (33)	RI + tinta azul en 29% de pacientes	Ambos	Ambos	Sí	433 (99,8%)	3,2	105	24,2%

GCs: ganglios centinelas, ICG: verde de indocianina, IHQ: inmunohistoquímico, LP: linfogammagrafía planar, RI: trazador marcado con radioisótopo, SPECT: tomografía por emisión de fotón único

**Tabla 7. Resultados de efectividad diagnóstica y supervivencia en los estudios observacionales.**

Estudio	N	TFN	Se	Sp	VPN	VPP	DSS	DFS	OS-5 BGC	OS-5 ND
Bowe y cols (102)	46	0,0%	100,0%		100,0%					
Den Toom y cols (103)	488		81,0%		93,0%					
Maritila y cols (117)	70	20,0%	80,0%	100,0%	96,8%	100,0%				
Vigili y cols (116)	48	6,3%	97,0%		97,5%		85,5%		83,0%	
Cramer (115)	240								82,0% *	77,5% *
Hingsammer y cols (121)	41	14,3%	85,7%	94,1%	97,0%	75,0%	95,0%	95,0%	80,0%	
Krishnamurthy y cols (120)	52	11,8%	88,2%	100,0%	94,6%	100,0%				
Loree y cols (119)	108	25,0%	75,0%	88,8%	91,0%	70,0%	93,0%	81,0%		
Molstrom y cols (118)	220	16,7%	83,3%	100,0%	93,3%	100,0%				
Sundaram y cols (131)	58		88,2%	100,0%	95,1%	100,0%				
Boeve y cols (125)	91	14,8%	85,1%	98,4%	94,0%	95,8%				
Holden y cols (124)	100	8,3%	91,7%	100,0%	95,4%	100,0%	96,0%		88,0%	
Moya-Plana y cols (123)	229	19,3%	80,7%	88,6%	92,7%	71,9%		80,7%	77,3%	78,7%
Riese y cols (122)	36	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%				
Abdul-Razak y cols (37)	30	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%				
Chandra y cols (114)	44		76,0%	100,0%	91,0%	100,0%				
Goda y cols (126)	53	28,6%	71,4%	100,0%	90,7%	100,0%				
Miura y cols (111)	57	9,1%	90,9%	94,3%	94,3%	90,9%		82,5% *	89,5% *	
Hiraki y cols (130)	47	18,2%	81,8%	83,3%	93,3%	60,0%			97,5%	84,0%

Estudio	N	TFN	Se	Sp	VPN	VPP	DSS	DFS	OS-5 BGC	OS-5 ND
Sollamo y cols (128)	26	25,0%	75,0%	100,0%	95,7%	100,0%				
Stoeckli y cols (127)	40	8,3%	91,7%	96,4%	96,4%	91,7%				
Pedersen y cols (129)	253	11,7%	88,0%	98,9%	95,1%	97,1%	93,0%	83,0%	78,0%	
Tartaglione y cols (33)	434	11,7%	88,2%	100,0%	95,7%	100,0%				

BGC: biopsia del ganglio centinela, DFS: supervivencia libre de enfermedad, DSS: supervivencia específica de enfermedad, ND: disección cervical, OS: supervivencia global, Se: sensibilidad, Sp: especificidad, TFN: tasa de falsos negativos, VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo. \* OS a los 3 años, no a los 5 años.

### 4.2.3. Meta-análisis de los estudios observacionales

Se incluyeron los 17 estudios para los que fue posible generar la tabla 2x2 de efectividad de la BGC para el diagnóstico de metástasis cervicales ocultas. El análisis muestra una baja heterogeneidad para la Se y el LR negativo, y alta para la Sp y el LR positivo. Los estimadores sumarios para cada índice diagnóstico se recogen en la [tabla 8](#).

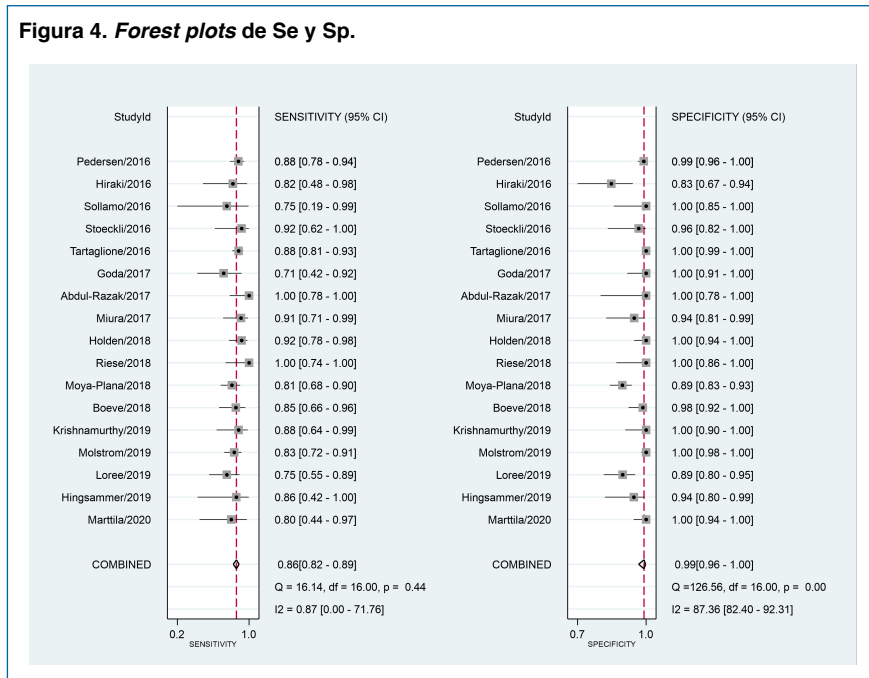
**Tabla 8. Estimadores sumarios de la BGC para detección de metástasis ocultas en OSCC precoz.**

	Estimador sumario	IC 95%
Se	0,86	0,82 - 0,89
Sp	0,99	0,96 - 1,00
LR positivo	86,0	23,4 - 315,8
LR negativo	0,14	0,11 - 0,18
DOR	600	148 - 2.433

DOR: *odds ratio* diagnóstica, LR: cociente de probabilidad.

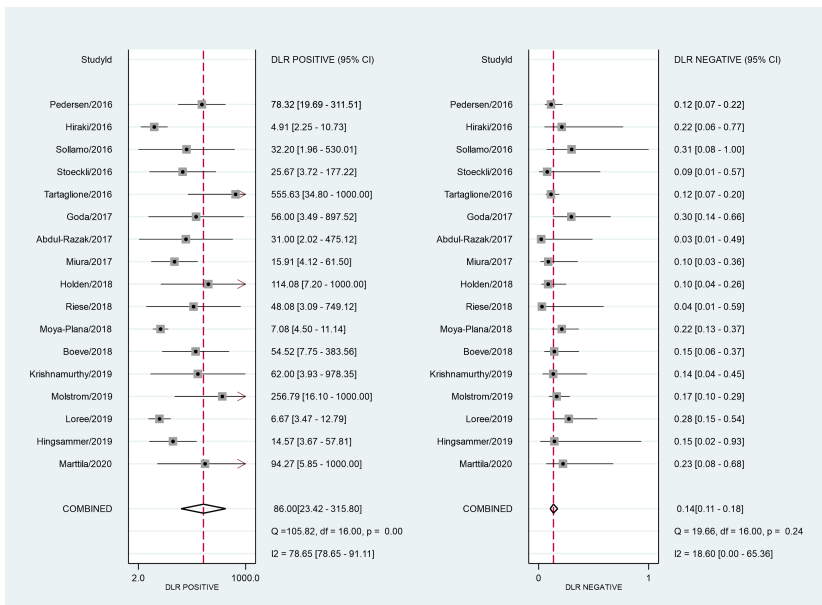
El gráfico de la [figura 4](#) representa los de Se y Sp y el de la [figura 5](#), los *forest plots* de LR positivo y negativo de la BGC para detección de metástasis cervicales en pacientes con OSCC en estadio precoz. En la [figura 6](#) se muestra el nomograma de Fagan de probabilidades pre y post-test. El análisis de las probabilidades pre- y pos-test que muestra el nomograma de Fagan, indicaría que la BGC es muy informativa ya que, tras un resultado positivo, la probabilidad de tener metástasis ocultas pasa de un 26% de prevalencia (o probabilidad pre-test) a una probabilidad del 97%. Además, ante un resultado negativo, la probabilidad de tener metástasis ocultas cae a un 5%. En la [figura 7](#) se representa la curva SROC, el AUC es del 90% con un IC 95% de 0,81-0,95.

**Figura 4. Forest plots de Se y Sp.**



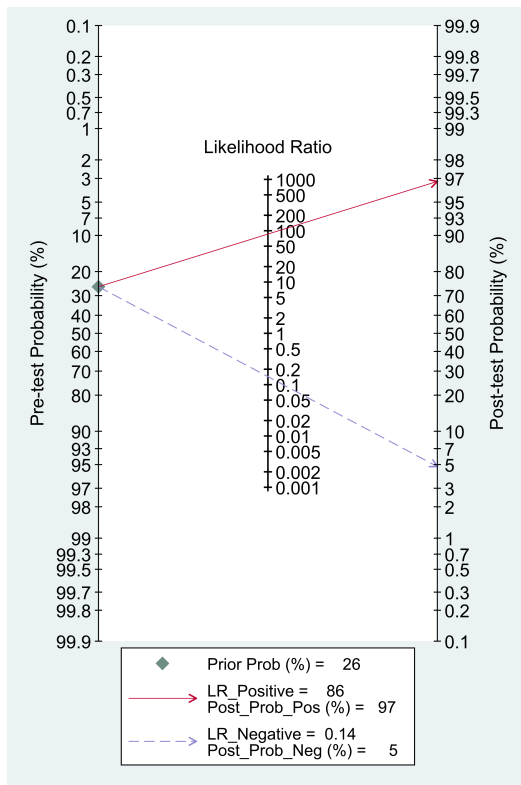
En la figura 4 se representan los *forest plots* de los estimadores de Se y Sp de cada estudio y sus IC 95%, además del estimador agregado y su IC 95% en forma de diamante y los correspondientes tests estadísticos de heterogeneidad para este estimador sumario de la BGC para detección de metástasis ocultas en OSCC precoz.

**Figura 5. Forest plots de LR positivo y negativo.**

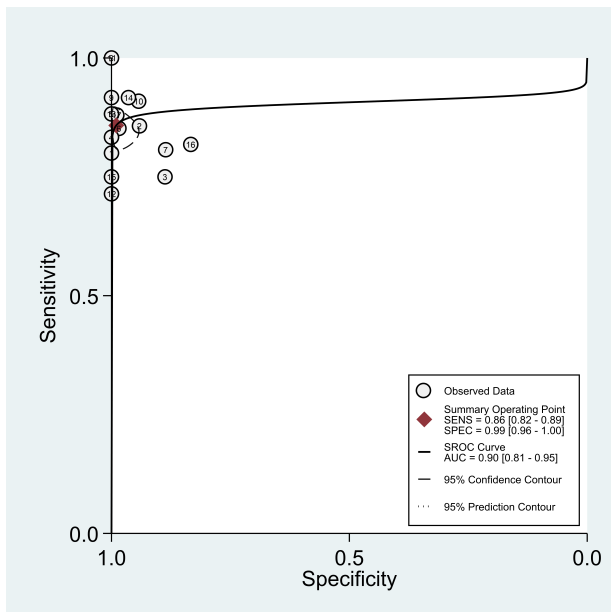


En la *figura 5* se representan los *forest plots* de los LR positivo y negativo de cada estudio y sus IC 95%, además del estimador agregado y su IC 95% en forma de diamante y los correspondientes tests estadísticos de heterogeneidad para este estimador sumario de la BGC para detección de metástasis ocultas en OSCC precoz.

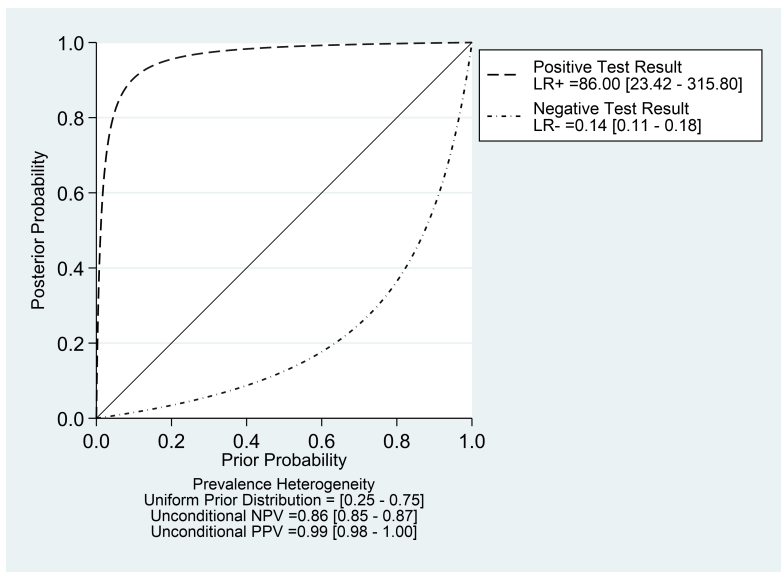
Figura 6. Nomograma de Fagan de probabilidades pre y post-test.



**Figura 7. Curva SROC de la BGC en OSCC precoz.**



**Figura 8. Gráfico de modificación de la probabilidad.**



En la [figura 8](#) se representa la relación entre la probabilidad pre-test y la probabilidad pos-test basada en la probabilidad de un resultado positivo (por encima de la línea diagonal) o un resultado negativo (por debajo de la diagonal) en un rango de 0-1 de probabilidad pre-test. El test con más resultados positivos informativos tendrá una curva que tienda a (0,1) mientras que el test con más resultados negativos informativos producirá curvas hacia el punto (1,0).

### 4.3. Estudios de calidad de vida de los pacientes

El enfoque en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) aborda el efecto de una condición médica y/o su consecuente terapia en un paciente y tiene tres componentes principales: el impacto físico/funcional, el emocional y el social. La CVRS se puede estudiar mediante enfoques cualitativos y cuantitativos. El instrumento estándar por el cual se mide la CVRS es mediante un cuestionario. En el entorno clínico es inevitable que no exista un cuestionario estándar de oro o de referencia dada la naturaleza subjetiva y la complejidad de las definiciones de calidad de vida ([132](#)).

La aparición de enfermedades crónicas como el cáncer oral puede tener un impacto importante en la calidad de vida de las personas afectadas. Como las estructuras de la cavidad bucal desempeñan funciones importantes (por ejemplo, el habla, la masticación, la deglución y la salivación), las neoplasias malignas en esta región y el tratamiento oncológico con frecuencia resultan en funciones orales comprometidas y desfiguración estética. La morbilidad psicológica y social también se ha asociado con el cáncer oral debido al miedo a la muerte, independientemente del estadio del cáncer, en pacientes no tratados, y al miedo a la recurrencia en aquellos que se han sometido a tratamiento. Aunque el diagnóstico en estadios precoces y los avances sustanciales en las modalidades de tratamiento han mejorado el pronóstico, la detección tardía es una gran preocupación. La cirugía con RT y/o QT concurrente sigue siendo una modalidad de tratamiento convencional en cáncer oral, pero tiene efectos no deseables en la funcionalidad diaria de la cavidad oral ([133](#)).

Los instrumentos de calidad de vida son indicadores valiosos de diferentes aspectos de la CVRS en los pacientes con cáncer oral. Numerosas medidas de resultado informadas por los pacientes están disponibles en la literatura para evaluar la calidad de vida en estos pacientes. Entre los instrumentos específicos se encuentran los siguientes:

- el módulo específico de cabeza y cuello del cuestionario de calidad de vida de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires* (EORTC QLQ-H&N35),
- el cuestionario de Calidad de Vida de la Universidad de Washington (UW-QOL),
- la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer Módulo de cabeza y cuello FACT-H&N (v. 4.0),
- el cuestionario de calidad de vida del cáncer oral (QOL-OC),
- y el Perfil de Impacto de Salud Oral (en inglés, *Oral Health Impact Profile*, OHIP).

Estos instrumentos de calidad de vida contienen diferentes ítems, escalas Likert y sistemas de puntuación para obtener las experiencias y perspectivas de los pacientes (133).

A partir de la revisión de la literatura, se han analizado tres artículos sobre calidad de vida en pacientes con OSCC cT1/T2N0, que cumplían los criterios de inclusión establecidos. Las características principales de estos artículos se muestran en la [tabla 9](#).

El **trabajo de Govers y cols** (134) analiza la utilidad para la salud en pacientes con OSCC en estadio precoz (T1-T2) siguiendo diferentes modalidades de diagnóstico y de tratamiento y estudia la relación entre la morbilidad del hombro y la utilidad. Entre 2001 y 2013 se realiza una encuesta a pacientes con cáncer oral que se sometieron en dos centros holandeses a cuatro procedimientos diferentes: espera vigilante (observar y esperar), BGC, SOHND y MRND. Las tres primeras modalidades se realizaron como estándar en pacientes con cuello cN0 en uno de los centros durante un cierto período.

La MRND se realizó en pacientes con afectación cervical detectada mediante PAAF guiada por ecografía, BGC o en algunos casos tras recurrencia regional. En el grupo BGC los pacientes tenían un GC negativo y no recibieron ningún tratamiento adicional para el cuello. El grupo espera vigilante podría considerarse como referencia para mostrar la influencia del tratamiento adicional del cuello en estos pacientes.

A partir de los registros de bases de datos electrónicas de pacientes se recuperaron los siguientes datos: fecha y tipo de tratamiento, estadio del tumor, localización del tumor, fecha de nacimiento, sexo, tumores previos de cabeza y cuello, segundos tumores primarios, recidivas locales y la administración de QT y/o RT en la región de la cabeza y cuello.

Se emplearon dos cuestionarios: EQ-5D-3L y el SDQ (del inglés, *Shoulder Disability Questionnaire*). El EQ-5D-3L consta de cinco dimensiones de CVRS genérica: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión; con tres posibilidades de respuesta por dimensión (problemas graves, algunos problemas, ningún problema). Se combinaron las respuestas para calcular las utilidades en salud utilizando la tarifa holandesa. Además, se incluye una escala analógica visual (VAS) que va de 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). Esta escala mide la CVRS autoevaluada de los pacientes. El cuestionario SDQ consta de 16 ítems y evalúa la limitación funcional del hombro; las opciones de respuesta son sí, no o no se aplican. La puntuación total del SDQ se calcula dividiendo el número de respuestas positivas (sí) por el número total de respuestas y multiplicado por 100. La puntuación SDQ puede variar de 0 a 100. Una puntuación más alta indica una discapacidad más grave.

De los 291 pacientes elegibles (39 espera vigilante, 36 BGC, 168 SOHND y 48 MRND), 181 (62%) respondieron los cuestionarios. La mayoría de estos pacientes se sometieron a una estrategia de SOHND (60%) y el resto se distribuyeron en MRND (15%), espera vigilante (14%) y BGC (11%). La tasa de respuesta se situó entre el 56-67%. En todos los grupos de tratamiento, la mayoría de los encuestados eran hombres. La edad media al finalizar el cuestionario fue 64,4 años. La edad media fue mayor en el grupo espera vigilante en comparación con el resto de grupos. La mayoría de los tumores se localizaron en la lengua. La mayoría de los tumores en los grupos espera vigilante y BGC, estaban en estadio T1 mientras que en los grupos SOHND y MRND eran T2.

Un total de 174 pacientes respondieron el EQ-5D-3L mientras que 173 pacientes completaron la VAS y 168 pacientes respondieron el SDQ. En un total de 146 pacientes fue posible calcular la utilidad de la salud y evaluar la relación de sus resultados con las puntuaciones SDQ.

Las puntuaciones medias ajustadas de utilidad para espera vigilante del cuestionario EQ-5D-3L, BGC, SOHND y MRND fueron 0,804, 0,863, 0,834 y 0,794, respectivamente ( $p=0,700$ ). Las puntuaciones medias ajustadas del SDQ fueron 8,64, 10,57, 18,92 y 33,66, respectivamente ( $p=0,019$ ) y las puntuaciones VAS fueron 69,7, 79,6, 76,2 y 71,5, respectivamente ( $p=0,234$ ). El coeficiente de correlación entre las puntuaciones SDQ y utilidad fue -0,499 ( $p=0,000$ ) y el coeficiente beta fue -0,003 ( $SD=0,001$ ), es decir, los pacientes con mayor dolor en el hombro parecen tener una CVRS más baja.

Cuando se definió SDQ >0 como dolor o afectación del hombro, el porcentaje de encuestados con dolor en cada grupo (en el momento de completar el cuestionario) fue el siguiente: 32% en el grupo espera vigilante (8 de 25), 36% en el grupo BGC (5 de 14), 43% en el grupo SOHND (39 de 91) y 77 % en el grupo MRND (16 de 21). La utilidad media de los pacientes con dolor en el hombro (SDQ >0, n=67 pacientes) fue 0,78, mientras que los pacientes sin afectación del hombro (SDQ=0, n=79 pacientes) tuvieron una utilidad media de 0,90 (p=0,043).

El estudio concluye que los procedimientos más invasivos parecen mostrar una menor utilidad para la salud y que el procedimiento BGC no parece tener un gran impacto en la calidad de vida en pacientes con cáncer oral. Los autores discuten algunas limitaciones del estudio: el número bajo de pacientes en los grupos de espera vigilante y BGC, el no ajuste de la línea de base de calidad de vida al no estar disponible en la población, el uso de tarifas holandesas para los servicios públicos, por tanto, los resultados podrían ser diferentes en otros países, y la tasa de respuesta del 62% podría introducir algún sesgo de selección. Finalmente, consideraron que la calidad de vida de los pacientes debe considerarse en el proceso de toma de decisiones.

El **estudio de Flach (135)** evalúa el impacto de una estrategia basada en la BGC en el cáncer oral cT1/T2 N0 sobre la CVRS, el malestar psicológico y la discapacidad del hombro de los pacientes, desde el diagnóstico hasta los 6 meses de seguimiento. Entre 2008 y 2010, se solicita a 58 pacientes consecutivos someterse a BGC o resección transoral. En caso de un resultado negativo de la BGC, el paciente se mantiene bajo vigilancia durante el seguimiento. En caso de un resultado positivo de la BGC, el paciente se somete a una disección del cuello posterior en una segunda cirugía, dentro de las siguientes 6 semanas. Los pacientes fueron reclutados en 4 instituciones de los Países Bajos. Los instrumentos empleados fueron los siguientes:

- a. Los cuestionarios de la EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35. Respecto al primero, se utilizaron: la escala global de salud/calidad de vida, las escalas funcionales (funcionamiento físico, rol, emocional, social y cognitivo) y las escalas de síntomas (fatiga, dolor, y náusea/vómitos), y 3 de los 6 ítems individuales (disnea, insomnio y pérdida del apetito). Del segundo cuestionario, se emplearon los 7 ítems múltiples (dolor, deglución, sentidos, habla, alimentación social, contacto social y sexualidad) y 6 ítems de los 11 individuales: dientes, apertura de la boca, sequedad boca, saliva pegajosa, tos y malestar). Las puntuaciones de ambos cuestionarios se transformaron linealmente en una escala de 0 a 100; una puntuación más alta indica un mejor nivel de funcionamiento o calidad de vida global.

También se utilizaron la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS-A y HADS-D) o HADS-Total (HADS-T) y el SDQ, este último para evaluar los problemas del hombro en la vida diaria. Los pacientes también completaron preguntas específicas sobre la presencia de dolor de cuello, entumecimiento de la piel y sensibilidad de la cicatriz (respuestas: sí/no).

Se utilizó además la Escala de Impacto de Eventos (IES) para evaluar el impacto de los diagnósticos de BGC. Esta escala consta de 15 elementos con 2 dominios de síntomas: intrusión (7 ítems en pensamientos intrusivos, pesadillas, sentimientos e imágenes intrusivos) y evitación (8 ítems sobre falta de capacidad de respuesta, evitación de sentimientos, situaciones, ideas). Se califican los ítems en una escala de acuerdo con la frecuencia con la que ha ocurrido cada uno en los últimos 7 días después de la BGC: nada (0), raramente (1), a veces (3) y a menudo (5). La puntuación se obtiene sumando las puntuaciones de los ítems (rango 0-35 para intrusivo, 0-40 para evitación). Por dominio, los pacientes se clasificaron en subclínicos (no hay reacción, puntuación 0-8); leve (puntuación 9-25); moderadamente grave (puntuación 26-43); y reacción severa (puntuación >43). El IES se completó cuando el paciente acaba de ser informado sobre el resultado de BGC.

Los cuestionarios HADS, SDQ e IES se pasaron a los pacientes al inicio del estudio tras el diagnóstico de la BGC y a los 6 meses de seguimiento.

- b. Para estudiar el impacto de someterse sólo a la BGC o a BGC con la END de cuello posterior se realizaron mediciones objetivas de la función hombro en un subgrupo (25 pacientes de un solo centro), después de 1 semana, 5 meses, 6 meses y 2 años, en los siguientes movimientos: abducción y anteflexión del brazo (0-180 grados), endo-rotación y exo-rotación del brazo (0-90 grados), rotación, flexión y extensión de la cabeza (0-90 grados). Se utilizó un inclinómetro según un protocolo estandarizado.
- c. Además se llevaron a cabo unas entrevistas semiestructuradas después de cuatro meses y medio de seguimiento. Para una mejor comprensión de la experiencia de los pacientes y la preferencia por el tipo de terapia en el mismo subgrupo (25 pacientes), se les solicitó que eligieran entre 2 estrategias: una estrategia en la que se someten a la END, que combina la estadificación y el tratamiento del cuello pero que puede resultar innecesario (estrategia terapéutica directa), o una estrategia en la que se someten a BGC y sólo en caso de un resultado positivo de la biopsia, el paciente se

somete a una disección posterior del cuello (estrategia diagnóstica). Primero, se pidió a los pacientes que calificaran su preferencia en una VAS que va de 0 (estrategia terapéutica directa) a 100 (estrategia diagnóstica), y luego se les pidió que explicaran sus preferencias. Se estudió la carga emocional de someterse a la BGC y durante las visitas de seguimiento mediante la escala VAS (de 0 a 100, a más puntuación mayor carga). La carga emocional se describió por los pensamientos intrusivos y miedo a la presencia del tumor.

De los 58 pacientes reclutados, 52 (90%) completaron los cuestionarios. De los 52 pacientes, 39 (75%) tuvieron un resultado negativo de la BGC y 13 (25%) un resultado positivo de la BGC. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las características sociodemográficas y clínicas. La localización más frecuente del tumor fue el borde lateral de la lengua (en pacientes con resultado negativo de la BGC: n=20 y n=13, respectivamente; y en pacientes con resultado positivo de la BGC: n=7 y n=4, respectivamente).

Los pacientes con un resultado positivo de la BGC se sometieron a una RND (n=7) o una ND selectiva (n=6; 3, nivel I-IV y 3, nivel I-III), y 2 de estos pacientes recibieron RT adyuvante.

Todas las puntuaciones de los cuestionarios no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos de pacientes (resultado positivo o negativo de la BGC) a lo largo del tiempo. Ambos grupos expresaron problemas después del tratamiento que mejoraron a los 6 meses de seguimiento.

Dentro de los 2 grupos, el curso de varias escalas de QLQ-C30, QLQ-H&N35, HADS y SDQ cambió significativamente y se observaron 3 patrones distintos. En ciertas escalas, se informó de un claro empeoramiento en comparación con la línea basal y a los 6 meses de seguimiento: función de rol, fatiga, dolor, deglución, sentidos, habla, alimentación social, apertura de boca y malestar entre los pacientes con el resultado negativo de la BGC; y fatiga, habla y contacto social entre los pacientes con BGC positiva. Un segundo patrón comprendió un empeoramiento después del diagnóstico BGC, que duró hasta 6 meses de seguimiento en comparación con la línea basal en los siguientes ítems: boca seca y funcionamiento del hombro (SDQ, hasta 2 años de seguimiento) para pacientes con resultado positivo de la biopsia. Un tercer patrón informó de una mejora después del diagnóstico de la BGC y a los 6 meses de seguimiento en comparación con la línea basal en los ítems: funcionamiento emocional, insomnio, HADS-A ( $\geq 11$ ), y HADS-T ( $> 14$ ) en los pacientes con resultado negativo de la BGC.

En relación a los problemas psicológicos, se detectó un alto nivel de angustia psicológica (HADS-T >14) al inicio en el 35% de pacientes, en el 27% a la semana y en el 20% en el seguimiento a los seis meses en pacientes con resultado negativo de la BGC; en pacientes con resultado positivo, este problema se presentó en el 8% en todos los momentos. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Casos probables de ansiedad (HADS-A  $\geq$ 11) estuvieron presentes en el 24% al inicio del estudio, 15% a la semana y el 6% a los 6 meses en pacientes con resultado negativo de la BGC, versus 0%, 0% y 8%, respectivamente, en los pacientes con resultado positivo en la BGC. Las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas. Casos probables de depresión (HADS-D  $\geq$ 11) estuvieron presentes en el 11% al inicio del estudio, 12% a la semana y 14% a los seis meses en pacientes con resultado negativo de la biopsia frente al 0% en todos los momentos de seguimiento en pacientes con resultado positivo de la biopsia. De nuevo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Con respecto al IES, en el grupo de pacientes con resultado negativo de la BGC, el 61% no tenía síntomas, el 29% tenía síntomas leves y el 10% tenía síntomas intrusivos moderadamente graves, frente al 58% sin síntomas y 42% con síntomas intrusivos moderadamente graves en el grupo de pacientes con resultados positivos de la BGC ( $p=0,45$ ). Respecto a los síntomas de evitación, se encontró una reacción normal en el 53% de pacientes con BGC negativa, una reacción leve en el 38% y una moderada reacción severa en el 9%. En pacientes con BGC positiva, no se encontró reacción de evitación en el 58% de los pacientes, el 25% tuvo una reacción leve y el 17% reacción moderadamente grave ( $p=0,65$ ).

Respecto a la función objetiva del hombro (de los 25 pacientes, respondieron 21, 13 con resultado negativo de la BGC y 8 con resultado positivo de la BGC). La mediana de tiempo fue 28 meses después de diagnóstico. No se halló ninguna diferencia significativa entre las tres categorías de cuello (cuello no operado ( $n=20$ ), cuello sometido a BGC ( $n=13$ ) y cuello operado ( $n=9$ )).

En las preguntas específicas, los pacientes con resultado positivo de la BGC informaron insensibilidad de la piel del cuello más frecuentemente (75% BGC positiva vs 23% BGC negativa,  $p=0,029$ ), mientras que la presencia de dolor (38% BGC positiva vs 46% BGC negativa,  $p=0,53$ ) y cicatriz sensible (13% BGC positiva vs 23% BGC negativa,  $p=0,50$ ) se informaron de manera similar.

La mayoría de los pacientes entrevistados (n=22) prefirieron una estrategia basada en BGC (n=19) a una estrategia de END (n=3, los 3 con resultado positivo de la BGC). Los autores informan que los resultados del estudio pueden proporcionar más información sobre la perspectiva de los pacientes y el impacto de someterse a la BGC puede ayudar en toma de decisiones compartida sobre el manejo del cuello. Los autores reconocen limitaciones en este estudio: el número pequeño de participantes y la falta de comparación directa de pacientes sometidos a BGC con pacientes tratados con END. Los autores concluyen que el impacto de una estrategia basada en BGC en pacientes con cáncer oral cT1/T2N0 es comparable para pacientes con resultados de la BGC negativos y positivos (que requirieron una posterior ND) en términos de CVRS, malestar psicológico y funcionamiento del hombro.

El estudio de **Seferin y cols (105)** evalúa la calidad de vida de los pacientes con OSCC cT1/T2N0 sometidos a BGC en comparación con aquellos que recibieron ND selectiva de niveles I, II, III. Se excluyeron los pacientes que habían tenido una recaída de la enfermedad después del primer tratamiento o evidencia de un segundo tumor primario, y aquellos pacientes que requirieron un abordaje compuesto en la región del cuello para la resección del tumor primario, incluso en la estadificación clínica T1/T2N0, o los que inicialmente se sometieron a BGC pero requirieron ND en una segunda intervención. Se utilizó el cuestionario de calidad de vida de la Universidad de Washington (UW-QOL) cuarta edición, traducido al portugués y validado para su uso en el territorio brasileño. El cuestionario UW-QOL incluye 12 dominios o variables principales que hacen referencia a la calidad de vida relacionada con la presencia de dolor, apariencia, actividad, recreación, deglución, masticación, vocalización, funcionalidad del hombro, sentido del gusto, presencia de saliva, humor y estado de ansiedad.

Para la valoración del estado funcional, se utilizaron las escalas KPS (*Karnofsky Performance Status*) y ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). La primera escala, KPS, evalúa diferentes dimensiones como el nivel de actividad, capacidad de trabajo, nivel de cuidados requeridos, gravedad y progresión de la enfermedad y necesidad de hospitalización del individuo; y el rango de valoración es de 100 (salud normal) a 0 (muerte). La ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía, utiliza esencialmente 2 elementos para la categorización de los pacientes: capacidad de deambular y necesidad de cuidados, esta escala consiste en 6 niveles de funcionalidad y el rango es de funcionamiento normal de la vida cotidiana (ECOG=0) hasta la muerte (ECOG=5).

Entre 2014 y 2015 se propuso a los pacientes intervenidos por uno de estos dos procedimientos completar el cuestionario a los 36 meses. Un total de 51 pacientes se sometieron a BGC o ND selectiva. Finalmente 24 pacientes fueron incluidos en la evaluación de la calidad de vida (15 BGC y 9 ND selectiva). De los 27 restantes, 11 pacientes fallecieron, 7 se habían sometido a una RND después de la BGC, 5 se presentaron como recidivantes en el momento de la entrevista o se habían sometido a un nuevo procedimiento quirúrgico en la región de la cabeza y el cuello, y 4 no fueron localizados.

En comparación con los pacientes sometidos a BGC, los pacientes que se sometieron a ND selectiva tenían tumores relativamente más grandes ( $p<0,001$ ) y de mayor grosor ( $p=0,001$ ), mayores estadios patológicos ( $p=0,001$ ), más metástasis en el cuello ( $p=0,003$ ) y recibieron más RT adyuvante ( $p=0,004$ ).

En cuanto a la valoración del estado funcional (escala ECOG), los autores informan de que en grupo BGC el 93,3% se clasificaron como ECOG 0 y el 6,7% como ECOG 1, frente al 66,7% y 33,3%, respectivamente, del grupo ND selectiva. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Respecto a la CVRS, los datos del cuestionario UW-QOL mostraron unas puntuaciones más bajas en los dominios de apariencia ( $p=0,035$ ) y masticación ( $p=0,041$ ) en el grupo que recibió la ND selectiva respecto al grupo BGC; así como una disminución de un 10% aproximadamente en la media final UW-QOL ( $p=0,025$ ). El dominio relacionado con el hombro del paciente no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Según los autores, en la evaluación cualitativa del cuestionario UW-QOL respecto a los últimos siete días, la mayoría de los pacientes de ambos grupos clasificaron su calidad de vida como "buena" (53,3% en grupo BGC y 66,7% en grupo END), pero ningún paciente sometido a END informó una calidad de vida "excelente" (frente al 26,7% en grupo BGC) y sólo uno (11,1%) expresó una calidad de vida "muy buena" (frente al 13,3% en grupo BGC). Por otro lado, el 40% de los pacientes sometidos a BGC informó que su calidad de vida actual era "excelente" o "muy buena".

Se informó de otros datos de opinión sobre los factores importantes para la satisfacción con la vida de los pacientes. Las respuestas fueron similares a las de la pregunta anterior; ninguno de los pacientes que recibieron END informó una calidad de vida "excelente" o "muy buena", a diferencia de los pacientes que recibieron BGC, donde el 46,6% de los pacientes se refirió a su calidad de vida general actual como "excelente" o "muy buena" (33,3% y 13,3% para BGC frente a 66,7% y 33,3% para END, respectivamente).

Los autores concluyen que los pacientes con OSCC en estadio precoz sometidos a BGC presentaron mejores resultados de calidad de vida general, principalmente en apariencia y masticación, en comparación con los pacientes sometidos a ND selectiva; aunque también se discute que estos hallazgos pueden explicarse por la propia incisión cervical, que supone una alteración estética importante y también la mayor necesidad de tratamiento adyuvante posoperatorio en el grupo de ND selectiva. No hubo diferencias en el dominio relacionado con el hombro del paciente entre los dos grupos. El número de pacientes inscritos en el estudio fue reducido.

**Tabla 9. Estudios de calidad de vida en pacientes con cáncer oral**

<b>Autor fecha</b>	<b>Contexto</b>	<b>Grupos de comparación</b>	<b>Resultados evaluados</b>	<b>Instrumentos</b>
Govers 2016	2 hospitales de Holanda	Espera vigilante. BGC. Disección supraomohioidea del cuello (SOHND). Disección radical modificada del cuello.	Calidad de vida. Discapacidad del hombro.	EuroQol-5D-3L VAS SDQ
Flach 2016	4 centros de Países Bajos	BGC- (el paciente se mantiene bajo vigilancia durante seguimiento) BGC+ (el paciente se somete a una disección posterior de cuello).	CVRS, ansiedad y depresión, discapacidad del hombro. Problemas del hombro en la vida diaria. Preferencia de los pacientes.	QLQ-C30 y QLQ-H&N35 HADS SDQ IES Entrevistas semiestructuradas
Seferin 2021	Brasil	BGC Disección selectiva de cuello.	Calidad de vida. Estado funcional.	UW-QOL ECOG KPS

## 4.4. Estudios de evaluación económica

A partir de la revisión de la literatura, se han encontrado cuatro artículos, que cumplieran los criterios de inclusión establecidos.

El trabajo de **Hernando y cols (136)** desarrolla un estudio observacional prospectivo no aleatorizado para determinar los costes y resultados de la BGC frente a la END en pacientes con carcinoma oral de células escamosas precoz. Un total de 73 pacientes consecutivos se sometieron a cirugía entre 2005 y 2009 en un hospital terciario. El estadio clínico se determinó mediante CT y palpación. La elección del tratamiento se realizó por los pacientes después de recibir la información detallada sobre las ventajas y desventajas de ambos procedimientos. Se evaluaron los FN y el VPN. Se comparó la DFS y la OS entre ambos procedimientos. El análisis de costes se realizó desde una perspectiva social. Sólo se analizaron los costes directos. Se obtuvo la información de costes de estancia hospitalaria, cirugía y resultado del cuello de una base de datos interna del centro hospitalario.

Se realizó BGC a 32 pacientes y END a 41 (niveles I-III). La edad media fue 66,4 años (rango, 40-90) y el tiempo medio de seguimiento fue 48,2 meses (rango, 7-70). Se produjeron 5 recidivas cervicales en el grupo BGC (rango, 11-21) y 7 en el grupo END (rango, 9-16). No se encontraron diferencias significativas en la DFS ni en la OS. Los pacientes VN en el grupo BGC incurrieron en un 42% menos de costes que los del grupo END. Los FN, independientemente de la RT, también fueron menores en el grupo BGC. Sin embargo, los pacientes con pN+ generaron un 23% más de costes en el grupo BGC.

Los autores informan de las limitaciones del estudio, como el tamaño muestral pequeño y el diseño observacional de los datos, y concluyen que a pesar de que los dos grupos comparados presentaban un pronóstico similar, la BGC parece ser más coste-efectiva cuando el paciente mostró un curso favorable sin recidivas en el cuello. En caso de recidiva regional, la END asegura una reducción de costes.

**O'Connor y cols (137)** desarrollan un estudio a partir de los datos del ensayo multicéntrico SENT, que incluye pacientes con OSCC (T1 y T2) tratados prospectivamente, para construir un modelo de tratamiento que compara los costes de la BGC y la END. Se utilizaron los datos de proporción de pacientes con BGC positivas, negativas y FN. El modelo de tratamiento y los costes unitarios de tres centros participantes con datos completos (Hospital De Cruces en España, *Vrije Universiteit Medisch Centrum* en los Países Bajos y *Guy's Hospital* en el Reino Unido) permitió proporcionar un coste por paciente a cada una de las opciones de tratamiento. Se generó una relación de coste relativo para 100 pacientes hipotéticos que pasaban por cada tratamiento.

De una cohorte de 481 pacientes con OSCC, el 65% estaban en un estadio I (T1, cN0) y el 35% en estadio II (T2, cN0). La incidencia de metástasis ocultas en esta población fue 27,5%. De este porcentaje, el 25% había presentado una BGC positiva y el 2,5% eran FN. La RT adyuvante se administró al 5% de pacientes del grupo BGC positiva y al 67% del grupo de FN. En total, el 8% de los pacientes recibió RT adyuvante. El tratamiento de 100 pacientes hipotéticos que utilizan la vía BGC es de 0,35 a 0,60 el coste de tratar la misma cohorte utilizando técnicas quirúrgicas tradicionales. La opción de la BGC resulta menos costosa (con un *ratio* de coste relativo medio ponderado de 0,91) frente al abordaje quirúrgico tradicional, incluso aunque el 100% de las BGC fueran positivas.

Los autores informan de un conjunto de limitaciones: ninguno de los tres centros hospitalarios pudo producir información detallada de costes que incluyeran personal, gastos generales, costes de institución e investigación; la variabilidad de los costes (incluso sin considerar las diferencias entre países, unidades y monedas); no se incluyeron los costes indirectos (por ejemplo, la pérdida de productividad o incapacidad para trabajar por la enfermedad), y no se compararon los costes asociados a las complicaciones, como las infecciones, la xerostomía y la desnutrición, después de cirugía y QT y/o RT entre los dos procedimientos.

El estudio concluye que el abordaje mediante BGC parece ser más económico en comparación con el abordaje quirúrgico tradicional, especialmente cuando se extrapola a 100 pacientes hipotéticos.

El trabajo de **Govers y cols (138)** evaluó el coste-efectividad de 5 estrategias diagnósticas y de tratamiento del OSCC cT1/T2N0. a) END, b) espera vigilante, c) perfil de expresión génica (PEG) seguida de ND o espera vigilante, d) BGC seguida de ND o espera vigilante, y e) PEG y BGC (para PEG positivo) seguido de ND o espera vigilante. Se utilizó un modelo analítico de decisión de Markov y se abordó la incertidumbre mediante análisis de sensibilidad probabilístico y unidireccional.

Los datos de precisión diagnóstica utilizados para la probabilidad de transición se derivaron, en la estrategia PEG, de un estudio multicéntrico holandés (139), y en la estrategia BGC, de un meta-análisis de 17 estudios (29). Los datos de porcentajes de metástasis ocultas, la probabilidad de recurrencia regional y datos de supervivencia después de recurrencia regional y sin recurrencia regional de los pacientes que se sometieron a una ND proceden de 8 centros oncológicos holandeses de cabeza y cuello (96 pacientes). Los resultados de la espera vigilante respecto a la probabilidad de recurrencia regional y datos de supervivencia procedieron de un centro donde la espera vigilante fue el estándar para todos los pacientes con cáncer de células escamosas oral cT1/T2N0 (69 pacientes).

El análisis de costes se realizó desde una perspectiva de atención a la salud. La CVRS se utilizó como medida de resultado en el modelo. Se consideró como utilidad un índice único en una escala de 0 (muerte) a 1 (salud perfecta).

El análisis del caso base mostró que el procedimiento BGC seguido de ND o espera vigilante fue la estrategia más coste-efectiva. En comparación con END, la ratio coste-efectividad incremental fue 3.356 € por AVAC ganado. El análisis de incertidumbre mostró que el modelo era sensible a las variaciones en el porcentaje de metástasis ocultas y calidad de vida. La BGC tiene la probabilidad más alta (66%) de ser coste-efectiva entre las cinco estrategias, con una disponibilidad a pagar (*Willingness-to-pay*, WTP) de 80.000 € por AVAC.

Los autores concluyen que, dada la evidencia y los costos actuales, el procedimiento BGC seguido de la ND o espera vigilante parece ser la estrategia más rentable para diagnosticar y tratar a los pacientes con cáncer oral de células escamosas.

El estudio de **Van der Linden y cols** (140) tiene como objetivo calcular el coste-utilidad de diferentes estrategias para la detección de metástasis ganglionares ocultas en el cáncer oral cT1/T2N0 a partir de los datos del ensayo prospectivo y multicéntrico SNUS. Se comparan cuatro estrategias: a) PAAF guiada por ecografía seguida de ND o RT cuando es positivo y esperar y ver cuando es negativo, b) BGC seguida de ND o RT cuando es positiva y esperar y ver cuando es negativa, c) PAAF guiada por ecografía seguida de ND y, si es negativo, BGC seguida de ND o RT cuando es positiva, y d) END. Para ello, se diseñó un árbol de decisiones y un modelo de Markov. Se recopilaron datos de 62 pacientes en cuatro centros holandeses. Las utilidades se midieron mediante el cuestionario EQ-5D. El uso de recursos se registró a partir de las historias clínicas de los pacientes y los costes se calcularon desde la perspectiva del hospital. La incertidumbre se exploró con análisis de escenarios y análisis de sensibilidad probabilística.

En cuanto al análisis coste-utilidad, la estrategia END es la estrategia más cara, su coste es de 18.007-18.917 €, según el horizonte temporal. La estrategia BGC muestra un resultado más elevado de años ganados ajustados por calidad de vida (AVAC o QALY) en un horizonte temporal de 5 o 10 años (3,79 y 6,70 AVAC, respectivamente). Sin embargo, con un horizonte de por vida, la estrategia ND tiene el valor más elevado de AVAC (12,16).

Los resultados de la relación coste-utilidad incremental de todas las estrategias en comparación con la PAAF son los siguientes. Con un horizonte temporal de 5 o 10 años, la BGC dio como resultado un mayor número de AVAC (0,12 y 0,26, respectivamente) para costes adicionales pequeños (56 € y 74 €, respectivamente) en comparación con la PAAF guiada por ecografía. Con un horizonte de por vida, la END mostró como resultado un mayor número de AVAC adicionales (0,55) por 1.626 € adicionales por AVAC ganado en comparación con la citología por aspiración. Cuando se realizan diferentes supuestos respecto a la duración de las desutilidades o reducción de la CV ( 5 años) o la mejora ( 3%) de la Se de BGC, BGC es la estrategia más favorable de todos los horizontes temporales.

Según los autores la BGC es una buena estrategia diagnóstica para evaluar el cáncer oral cT1/T2N0, parece la estrategia preferida en un horizonte temporal de 5 o 10 años. Para un horizonte de por vida, se puede preferir END. El estudio concluye que BGC puede convertirse en la estrategia óptima de todos los horizontes temporales si se mejora ligeramente su Se, con un aumento de la experiencia de los equipos de cirujanos, o si se tiene en cuenta las preferencias del paciente.

## 4.5. Revisiones sistemáticas y meta-análisis.

La búsqueda de la literatura ha permitido localizar 6 revisiones sistemáticas y meta-análisis (67, 106, 141-144) publicados con fecha posterior a septiembre de 2016. En la [tabla 10](#) se recogen las principales características y resultados de cada uno de estos estudios. En esta tabla no se ha recogido el meta-análisis de Crocetta y cols (141) porque se realizó con otra metodología y presenta otras variables de resultado diferentes, ya que su objetivo era comparar la tasa de recurrencia cervical tras utilizar BGC o END, mientras que el objetivo de los demás era estudiar la efectividad diagnóstica de la BGC.

**Tabla 10. Resumen de los meta-análisis sobre la efectividad diagnóstica de la BGC en OSCC cT1/T2N0.**

Primer autor, año de publicación	Tumor	Años incluidos	Fuentes de información consultadas	N artículos incluidos	N total pacientes	Tipos de estudios incluidos	Tasa de detección de la BGC	Se agregada (IC 95%)	Sp agregada (IC 95%)	LR+ (IC 95%)	LR- (IC 95%)	VRP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	DOR (IC 95%)	SROC (IC 95%)
Mallo y cols (106), 2021.	Cáncer oral, escamoso. cT1/T2N0.	Entre el 1 de enero de 2000 a 31 de marzo de 2019.	PubMed, Embase, WOS, Scopus, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, AIM, LILACS, IMEMR, IMSEAR, WPRIM y Conference Proceedings Citation Index.	7	457		88% (72-96%)	99% (96-100%)		0,12 (0,05-0,31)	0,98 (0,97-0,99)	0,88 (0,87-0,89)			0,99 (0,98-1,00)
Kim y cols (142), 2020	Cáncer oral, escamoso. cT1/T2N0.	Hasta noviembre de 2019.	PubMed, SCOPUS, Embase, WOS y Cochrane Central Register of Controlled Trials.	98	5.917	76 prospectivos 27 retrospectivos	98%	0,827 (0,804-0,848)	0,981 (0,975-0,986)					326,165 (231,477-459,587)	0,982 (0,90-1,00)
Yang y cols (144), 2017	Carcinoma escamoso de lengua. cT1/T2N0.	Desde 2000 hasta diciembre de 2016.	PubMed, Embase.	35	1.084	31 prospectivos 4 retrospectivos	98% (97-100%)	0,92 (0,88-0,95)				0,95 (0,94-0,97)			
Liu y cols (67), 2017	Cáncer oral, escamoso. cT1/T2N0.	Desde 2000 hasta el 11 septiembre de 2016.	PubMed, Embase, WOS, Cochrane Library, Referencias de los estudios elegibles, ClinicalTrials.gov.	66	3.566	56 prospectivos 10 retrospectivos	96,3% (95,3%-97,0%)	0,87 (0,85-0,89)					0,94 (0,93-0,95)		0,98 (0,97-0,99)
Lin y cols (143), 20163	Cáncer oral	Hasta 2013.	PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CNKI.	20	823	Prospectivos	0,91 (0,88-0,94)	1,00 (0,99-1,00)		0,13 (0,07-0,23)	35,52 (19,19-65,75)			323,50 (148,27-705,83)	0,99

DOR: odds ratio diagnóstica, LR+: cociente de probabilidad positivo, LR-: cociente de probabilidad negativo, Se: sensibilidad, Sp: especificidad, SROC: curva ROC sumaria, WOS: Web of Science.

**En 2021 se ha publicado un meta-análisis** sobre la efectividad de la BGC en pacientes con OSCC cT1/T2N0 realizado por varios autores españoles (106) y cuyo objetivo era estudiar la efectividad de la BGC en pacientes con OSCC cT1/T2N0 a los que siguieron durante, al menos, 12 meses. Los resultados de la BGC se compararon con los de la END y el análisis histopatológico con tinción con H&E. La calidad metodológica de los 7 estudios incluidos en este meta-análisis y la posibilidad de sesgo fue evaluada mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios de cohortes y encontraron que en un 2,4% era baja, en 50% intermedia y en 47,6% era alta. Para los estudios de precisión diagnóstica utilizaron la herramienta QUADAS-2 y los 7 incluidos presentaron una calidad moderadamente alta.

Los autores comentaron que, en comparación al uso de BGC en otros tumores como mama, en el caso del OSCC esta técnica ofrece resultados diferentes entre los estudios analizados. La Se media en este meta-análisis fue de 88%, aunque osciló entre 50-100%, de modo que según algunos autores, la BGC no se podría utilizar como test de rutina mientras que para otros autores la Se es muy superior. En cuanto a la OS, que sería el elemento clave a la hora de decidir si realizar END o BGC, las diferentes medidas de supervivencia han tenido resultados diversos, especialmente menores en los pacientes con GC positivos. También estos autores señalaron que la calidad de vida en los pacientes tratados con BGC ha sido mayor que en los tratados con ND, sobre todo en comparación a la MRND.

La principal covariable que introducía heterogeneidad era realizar o no el análisis IHQ, que influyó especialmente en la Se de la BGC pues se observó una disminución de su valor en más de un 30% en aquellos estudios en los que no se había hecho este tipo de análisis. Los autores también destacaron la variabilidad de resultados encontrados en cuanto a OS, DSS y DFS entre unos estudios y otros, aunque todos fueron inferiores en los pacientes con ganglios positivos. Los autores concluyeron que la BGC era una técnica efectiva para el manejo de los pacientes con OSCC T1/2N0, que alcanza una Se del 88% y Sp del 99% en este MA.

En 2020 se publicó el meta-análisis de **Kim y cols (145)**, con 98 estudios, de los que un 75% eran prospectivos, y que incluían casi 6.000 pacientes. Los autores realizaron un meta-análisis de precisión diagnóstica aplicando un método bivariante para generar DOR, Se y Sp agregadas. Se descartó heterogeneidad entre estudios en Se, Sp y DOR y el test de Egger descartó sesgo de publicación. El análisis de subgrupos realizado constató que los estudios retrospectivos alcanzaban valores de Se y Sp superiores a los prospectivos, mientras que aquellos con fecha de publicación después del 2016 y los que utilizaron el seguimiento clínico como test de referencia, presentaban una Sp superior. Las conclusiones de este meta-análisis fueron que la BGC era una herramienta adecuada para la identificación del GC en pacientes con OSCC precoz, dados los parámetros de efectividad diagnóstica tan elevados, y que permitía un estudio histopatológico más completo además de ayudar en la detección de patrones atípicos de drenaje linfático. Señalaron que la BGC puede utilizarse como prueba rutinaria en la práctica clínica para el manejo de estos pacientes.

El **meta-análisis realizado por Liu y cols (67)** tenía como objetivo estudiar la eficacia diagnóstica de la BGC en pacientes con cáncer escamoso de cavidad oral cT1-T2N0 y explorar si algunas características clínicas o de los estudios primarios podían influir en la precisión diagnóstica y aplicabilidad de la BGC. Los autores analizaron 66 estudios, con un total de 3.566 pacientes. Aquellos con BGC positiva, se trataron con ND, mientras que en los pacientes con BGC negativa, se hizo seguimiento clínico.

El alto VPN agregado del 94% significa que sólo en un 6% de los pacientes con BGC negativo desarrollarían una recurrencia regional durante el seguimiento (se consideran, por tanto, FN). Este porcentaje es similar al encontrado en los pacientes T1-2cN0 sometidos a END y muy inferior al punto de corte aceptado del 20% de metástasis ganglionares cervicales para ND profiláctica. Por esto, los autores consideraron que no debía realizarse ND en aquellos con BGC negativa. Además, la Se agregada implicaba que el 87% de las metástasis cervicales ocultas se podían diagnosticar con BGC y que la tasa de FN era del 13%. Como la prevalencia estimada de metástasis ocultas en OSCC precoz es del 20-30%, consideraron que la BGC aplicada a todos los pacientes con OSCC precoz se asociaba a una tasa de recurrencia regional del 2,6-3,9%, cifra aceptable, en opinión de los autores, teniendo en cuenta que la END conlleva un sobretreatmento en el 70% de los casos y una morbilidad no despreciable.

La Se agregada del 87% encontrada en este meta-análisis resultó inferior a la de estudios anteriores. Los autores lo explican porque en esos estudios anteriores se utilizaba la ND de niveles I y II como *gold standard*, pero es muy probable que se produzcan metástasis ocultas en los niveles IV y V o incluso contralaterales que no se detectarían mediante la END, por lo que la Se en dichos estudios estaría sobreestimada.

Con respecto al análisis de los subgrupos realizado, se encontró que el estudio IHQ aumentaba de forma significativa la Se de la prueba, de modo que cuando sólo se utilizaba tinción con H&E, la Se era de 0,77 (IC 95%: 0,68-0,85) mientras que subía a valores de 0,88 (IC 95%: 0,86-0,90) en aquellos casos en que además de H&E se aplicaban técnicas IHQ, por eso, los autores recomendaron realizar siempre este tipo de análisis. Por el contrario, no encontraron diferencias significativas en la Se agregada entre aquellos estudiados mediante SSS frente al grupo no-SSS [0,88 (IC 95%: 0,84-0,91) vs 0,87 (IC 95%: 0,84-0,90)].

En cuanto a la calidad de los estudios incluidos, se encontró un alto riesgo de sesgo en el flujo y seguimiento en un 35% de los estudios porque no todos los pacientes recibieron el mismo test de referencia. El riesgo de sesgo en cuanto a selección de los pacientes fue alto en un 21% de los estudios, probablemente debido a su carácter retrospectivo y a la inclusión no consecutiva de los pacientes. En el 98,5% de los estudios el riesgo de sesgo respecto al index test fue bajo, en cambio, el riesgo respecto al estándar de referencia fue incierto en un 59% porque no quedaba claro si la interpretación del index test y del test de referencia se había realizado de forma ciega e independiente. La preocupación sobre la aplicabilidad por el riesgo de selección de los pacientes se dio en un 7,6% de los estudios, por el index test en un 4,5% y por el test de referencia en un 1,5%.

Entre las limitaciones reconocidas por los autores de este meta-análisis se mencionó un probable sesgo de publicación tal como mostraba el *funnel plot* de Deeks (el coeficiente de la pendiente tenía una  $p=0,00$ ). A pesar de incluir estudios de diferentes diseños y características, se descartó heterogeneidad entre estudios y tanto el test de heterogeneidad como el análisis de sensibilidad (excluyendo de uno en uno cada estudio y utilizando el MEF y MEA) respaldaron la robustez de los resultados agregados encontrados.

Por todo ello, estos autores concluyeron que la BGC era un procedimiento diagnóstico preciso para predecir metástasis ocultas en cáncer oral precoz y una buena alternativa a la END.

**Yang y cols (144)** publicaron, también en 2017, un meta-análisis sobre el valor diagnóstico de la BGC en tumores de lengua es estadio precoz (cT1/T2N0). Incluyeron 35 artículos, con una N que osciló entre los 3 y los 256 pacientes. En el 99,4% de los casos, se detectó al menos un GCs. Los autores no encontraron sesgo de publicación. Realizaron un análisis de subgrupos y no encontraron diferencias significativas ni en Se ni en el VPN en los analizados mediante IHQ y aquellos en los que no se había utilizado esta técnica, y sí hubo diferencias (aunque no estadísticamente significativas) entre los analizados con IHQ y SSS frente a los estudiados sólo con H&E, encontrando que la combinación de IHQ y SSS permitía detectar micrometástasis y con ello, se disminuía el número de FN y mejoraba el VPN. En total, en este meta-análisis se encontraron 40 FN que fueron explicados por los autores por inyecciones insuficientes del trazador, o por obstrucciones del flujo linfático ocasionadas por el propio tumor que conducían a redireccionamientos o interrupciones del drenaje desde el tumor primario.

En general, los GCs se detectaron en los niveles I-III mientras que la afectación de los niveles IV y V se encontró en tan sólo un 1%; y en 4 de los estudios incluidos se encontraron metástasis contralaterales. Por todo esto, y dada la tendencia de los tumores de lengua a presentar *skip metastases* y metástasis contralaterales, los autores recomendaron que, en pacientes con tumores de lengua y BGC positiva, se realizara también disección de ganglios IV y V. Y en aquellos con BGC negativa, los autores recomendaron seguimiento clínico para evitar la cirugía y su morbilidad y sólo en caso de recurrencia, se indicaría la resección.

La tasa de recurrencia tanto en pacientes con BGC positiva como negativa fue muy similar (3,01% vs 2,28%, respectivamente). Y en los pacientes con recurrencia, la tasa de rescate fue similar entre los que presentaron BGC positiva como negativa (33,3% vs 77,0%;  $p=0,129$ ) aunque los autores reconocieron el pequeño número de casos incluidos en estos artículos, por lo que esta tasa de rescate podría estar infraestimada.

El VPN de la BGC en este meta-análisis fue de 0,95 lo que significa que los pacientes con tumor escamoso de lengua es estadio precoz cuya BGC tenga un resultado negativo, tanto la END como el seguimiento clínico serán negativos, por tanto, la opción de WW en lugar de END les evitaría la cirugía y su potencial morbilidad.

El meta-análisis de **Lin y cols** (143) tenía como objetivo estudiar el valor predictivo de las metástasis cervicales a través de la BGC en pacientes con cáncer oral. En este meta-análisis se incluyeron 20 estudios prospectivos, publicados entre 2002 a 2013, en los cuales el número de pacientes oscilaba entre 11 y 140. Este meta-análisis no evaluó la calidad de los estudios primarios incluidos. Aplicaron el modelo de efectos aleatorios para la LR- mientras que para los demás estimadores agregados utilizaron el modelo de efectos fijos tras descartar heterogeneidad. El *funnel plot* reveló cierta asimetría, lo que sugería la presencia de sesgo de publicación, aunque el test de regresión lineal no demostraba su existencia ( $t = -1,87$ ;  $p > 0,05$ ). Los autores declararon ausencia de financiación y de conflictos de interés. Concluyeron que la BGC tenía una alta Se y Sp para detectar metástasis ganglionares cervicales en pacientes con cáncer oral, aunque reconocían la necesidad de generar nueva información a partir de estudios prospectivos correctamente diseñados.

**Crocetta y cols** (141) realizaron una revisión sistemática de la literatura para comparar las tasas de recurrencia cervical y supervivencia, tanto OS como DFS, de BGC y END en pacientes con OSCC cT1/T2N0 de cavidad oral. Las fuentes de información consultadas fueron PubMed, Embase, Cochrane Library y Scopus y se incluyeron artículos publicados hasta el 30 de abril de 2019.

Realizaron un análisis de efectividad comparativa entre ambos procedimientos, a partir de 5 estudios (3 prospectivos y 2 retrospectivos) publicados entre 2010 y 2018, que incluyeron un total de 560 pacientes (353 en el grupo de tratados con BGC y 207 del grupo de END). Tras aplicar la herramienta NOS, los estudios fueron valorados como de baja calidad, y, aplicando GRADE a las tres variables críticas de tasa de recurrencia cervical, OS y DFS, se calificaron de muy baja calidad. En total, 61 pacientes presentaron recurrencia cervical con un tiempo mínimo de seguimiento de 2 años. La tasa de recurrencia en el grupo de la BGC fue del 10,5% (37/353; IC 95%: 7,5-14,2%) y en el grupo de END fue de 11,6% (24/207; IC 95%: 7,6-16,8%). Realizaron meta-análisis para esta variable utilizando el modelo de efectos fijos dado que se había descartado heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ ;  $\text{Chi}^2 = 1,98$ ;  $p = 0,74$ ) y obtuvieron un riesgo relativo (RR) agregado en el grupo de BGC frente a END de 1,09 (IC 95%: 0,67-1,76). No se encontraron diferencias significativas en OS (datos de 4 estudios) ni DFS (datos de 3 estudios) entre los dos grupos. Por esto, recomendaron que en aquellos centros con suficiente experiencia, la elección de un tratamiento u otro también debería contemplar las preferencias del paciente.

Después de excluir a los pacientes con BGC positiva, a los que desarrollaron recurrencia cervical (los FN de la BGC), a aquellos en los que no se identificaron GCs o los sometidos a ND por error, los autores estimaron que la BGC habría evitado la ND en el 63,7% de los pacientes en los que se utilizó esta estrategia.

Para analizar los resultados secundarios de morbilidad, eventos adversos y calidad de vida, seleccionaron 3 estudios prospectivos y 1 transversal, con un total de 462 pacientes, pero fue una valoración narrativa porque no fue posible realizar meta-análisis. No encontraron diferencias en cuanto a la morbilidad asociada a cada procedimiento.

Los autores reconocieron limitaciones en el meta-análisis debido principalmente a la baja calidad metodológica de los estudios incluidos (ausencia de ECAs, bajo tamaño muestral, carácter retrospectivo de la mayoría de estudios) y, por tanto, a un alto riesgo de sesgo, además de no aportar suficientes datos sobre factores que pueden ser determinantes como la DOI, el grado histológico, la invasión vascular y diseminación perineural. La proporción de casos T2 era mayor en el grupo END por lo que puede haberse producido una infraestimación del riesgo de recurrencia en los pacientes del grupo BGC. Reconocieron que todos los estudios incluidos habían utilizado la 7ª edición del sistema de estadificación de la AJCC, que no tiene en cuenta la DOI; además, algunos estudios incluían pacientes con tumores de orofaringe y uno de los artículos, de hipofaringe.

De este meta-análisis se concluyó que, aunque no se encontraron diferencias significativas en OS ni DFS ni en la tasa de recurrencia cervical entre las dos estrategias, la certeza de la evidencia era demasiado baja para utilizarse en la toma de decisiones clínicas. Los autores resaltaron la necesidad de disponer de información basada en estudios randomizados de fase III que compararan resultados oncológicos de pacientes sometidos a BGC (y si ésta es positiva, sometidos a ND selectiva o terapéutica) con aquellos sometidos directamente a END.

## 4.6. Guías clínicas. Documentos de consenso. Recomendaciones de Sociedades científicas.

Los resultados favorables de la BGC como técnica de estadificación de los OSCC encontrados en diferentes estudios primarios y meta-análisis, han llevado a la incorporación de la BGC en la práctica clínica siendo respaldado su uso por diversas guías de Sociedades Científicas, tal como comentamos a continuación.

La **guía del NCCN (8)** para cáncer oral en estadios I y II respalda el uso de la BGC para evaluar la presencia de metástasis cervicales ocultas en pacientes cN0. Esta guía incorpora la DOI en el algoritmo de toma de decisiones para el tratamiento de los OSCC, de manera que para tumores con DOI  $\geq 4$  mm aconsejan END y sólo proponen BGC si DOI  $< 2$  mm. Para tumores con DOI intermedios, la guía propone utilizar otras características del paciente y del tumor y tomar una decisión individualizada.

En la **guía elaborada por NICE** en 2016 y actualizada a 2018 (69), el estudio de la Se de la BGC en pacientes con OSCC precoz (T1-2, N0) se basó en dos meta-análisis (29, 146) de estudios observacionales, de 2013 y 2015. Los autores reconocen una calidad de la evidencia baja a moderada, utilizando el sistema GRADE. La guía recomienda que para el manejo de OSCC precoz (T1-2, N0) se debe ofrecer al paciente la realización de BGC en lugar de END, a no ser que sea necesario realizar intervención de cuello al mismo tiempo, por ejemplo, para hacer una reconstrucción con colgajo libre. La BGC reduce en torno a la mitad el número de disecciones electivas y la morbilidad asociada a esta cirugía. Sin embargo, reconocen que la BGC puede tener hasta un 5% de resultados FN que requerirán ND posterior y esta segunda cirugía puede tener unos resultados peores que si se hubiera realizado la END en el momento de la primera intervención. No obstante, consideran que el beneficio de evitar cirugías innecesarias, supera ese pequeño riesgo. Esta guía se refiere a la 7ª edición de la estadificación de la AJCC, anterior a la incorporación de la DOI.

En cuanto al análisis de coste-efectividad, esta guía de NICE se basó en el trabajo de Govers y cols (138), de 2013, donde la BGC había resultado la estrategia más coste-efectiva. En comparación a la opción de esperar y ver, la BGC ofreció un AVAC adicional a un coste de £1,960, muy por debajo del punto de corte de £20,000 por AVAC considerado por NICE. En comparación a la END, la BGC fue dominante: más efectiva y menos costosa. El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que para un nivel de corte de £20,000 por AVAC, la BGC tenía una probabilidad del 81% de ser coste-efectiva.

Entre las **guías nacionales multidisciplinares de Reino Unido**, en 2016 se publicó una sobre cáncer de cavidad oral y labio (7), que recoge las recomendaciones para la valoración y manejo de pacientes con este tumor. Basándose en los resultados del trabajo de Govers y cols (138), esta guía considera que la BGC puede estar indicada en tumores pequeños (T1 y T2) puesto que una prueba negativa podría evitar la morbilidad asociada a la ND y puede ser coste-efectiva, diferencia los tumores T1 y T2 según el grosor y establece un punto de corte en 4 mm por encima del cual se recomienda la END, mientras que para tumores por debajo de ese grosor recomiendan la BGC.

La **guía ASCO (147, 148)** se desarrolló para clarificar el manejo del cuello en pacientes con carcinoma escamoso oral y de orofaringe. En el momento del diagnóstico, un 10-40% de los pacientes que no parecen presentar afectación ganglionar tiene metástasis ocultas cervicales. Por este motivo, establecer un correcto manejo del cuello resulta esencial desde el punto de vista oncológico. En esta guía se recomienda la END y no incluye recomendaciones de uso de la BGC para el tratamiento estándar de los OSCC.

**Garrel y cols**, en 2017, y la **EANM**, en 2019, elaboraron sendas guías (71, 149) de uso de la BGC como procedimiento para localizar el GC en pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello y cavidad oral. La primera guía (149) se basó en una exhaustiva búsqueda de información en PubMed, que posteriormente fue discutida en el 48 Congreso de la Sociedad Francesa de Cáncer de Cabeza y Cuello (GETTEC). La BGC se debía reservar únicamente para pacientes con N0, bien en el examen clínico y después de CT o RM con contraste, y debía ser un equipo multidisciplinar el encargado del manejo de estos pacientes y de solicitar la realización de BGC. En cuanto a la curva de aprendizaje, se establece un número de 10 END procedimientos antes de realizar la técnica de la BGC. Las recomendaciones de la guía de la EANM (71) se basaron en la evidencia obtenida de estudios originales y, en su defecto, en opiniones de expertos. Las principales indicaciones de la BGC son: 1) estadificación ipsilateral, y contralateral, de pacientes N0 con tumor primario lateralizado y 2) evaluar pacientes N0 bilaterales en casos de tumores primarios cercanos a la línea media o que la cruzan.

Ambas guías resumen los principales aspectos técnicos relacionados con el radiotrazador como tipos, dosis, punto de inyección, gammacámaras y proyecciones de las imágenes estáticas y dinámicas y uso de SPECT/CT. A continuación, incluyen las pautas para la resección del GC y el análisis histopatológico recomendado y en función del resultado, el manejo quirúrgico de los pacientes. La guía de la EANM, dirigida a los médicos nucleares con el fin de optimizar la información diagnóstica que se puede obtener de esta técnica, también incluye un apartado sobre cómo elaborar el informe clínico de esta técnica. Mencionaron determinados avances tecnológicos como el uso de gammacámaras portátiles, el de SPECT de manos libres que combinaría un sistema de localización espacial con cámara óptica y un dispositivo de detección de infrarrojos,

También mencionan el uso de nuevos radiotrazadores como el  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept y su importante papel en la identificación de ganglios en niveles I y II, especialmente interesante para evitar resultados FN en tumores de FOM, y el uso combinado de radiotrazadores con ICG y su visualización por fluorescencia, que presenta mayor rendimiento diagnóstico y solventa algunos de los problemas encontrados con la tinta azul en tumores de cabeza y cuello.

**Guía de consenso de cirugía (72)** sobre la BGC en OSCC N0 basada en la revisión de la evidencia y recomendaciones debatidas en reuniones de consenso entre clínicos y pacientes. Finalmente se concretaron 17 recomendaciones relacionadas con la selección de los pacientes (por ejemplo, si tiene un estado general bueno o es un paciente frágil), al tumor primario (si la cirugía se va a poder realizar con márgenes libres, si la extirpación requiere o no acceso a través del cuello) o los radiotrazadores a emplear; se recomendó el uso de ICG como adyuvante a los radiotrazadores para tumores de FOM; en caso de detección mediante la BGC de drenaje linfático bilateral, se debía estudiar dicho drenaje durante la intervención quirúrgica; otras recomendaciones trataban sobre el concepto de GC, y sobre el manejo posterior del paciente con GC positivo; la última recomendación se refería a nuevas técnicas como el análisis intraoperatorio mediante la *one-step* amplificación de ácido nucleico o el uso de SPECT de manos libres. Los autores finalizaron la guía señalando la importancia de la BGC como forma de diagnóstico individualizado que asocia una mínima morbilidad y es coste-efectivo en comparación al manejo convencional de la END.

La **SEOM (107)** propone que, para tumores de cavidad oral en estadio precoz, se utilice la BGC pues la RFS regional a los 2 años es similar a la ND, con una menor morbilidad durante el año posterior a la cirugía (nivel de evidencia I, A).

La posición de la *European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* (6) fue recogida en un documento publicado en 2020, tras un análisis crítico de la literatura con el fin de establecer un enfoque basado en la evidencia para el manejo de los OSCC cT1/T2N0. Los autores proponen la END para el tratamiento de los cN0 por presentar las siguientes ventajas: permitir un análisis de todos los ganglios de la cadena de drenaje del tumor primario y, con ello, una estadificación más exacta; ofrecer un mejor control locorregional de la enfermedad, por su manejo profiláctico y terapéutico; y porque el análisis histopatológico de los ganglios linfáticos regionales permite planificar y administrar el tratamiento adyuvante a tiempo, bien RT y/o QT. Consideran que la DOI es clave para evaluar el riesgo de metástasis ganglionares ocultas y establecer el pronóstico del paciente. La BGC sólo debería utilizarse en casos cuidadosamente seleccionados en los que la probabilidad de metástasis ganglionares sea muy baja. Se podría utilizar en pacientes con OSCC de lengua, mucosa bucal y tumores alveolares si la DOI es <2 mm y también en aquellos histológicamente “favorables” con DOI de 2-4 mm. En cambio, desaconsejan el uso de BGC en tumores de FOM por los problemas técnicos y la alta tasa de FN en estos tumores. Además, para los tumores de FOM, se recomienda ND selectiva bilateral. Consideran que la BGC puede tener utilidad en pacientes previamente intervenidos que pueden presentar un drenaje linfático anómalo o aberrante.

## 5. Discusión

En este informe se ha revisado la literatura publicada a partir de 2016 sobre la utilidad de la BGC en los OSCC cT1/T2N0. En general, se acepta que debe tratarse el cuello en todos los pacientes con OSCC precoz dado que hasta un 20-30% de pacientes puede presentar metástasis cervicales ocultas. Los resultados encontrados sugieren que la BGC es un procedimiento menos invasivo y asociado a menor morbilidad que la END, además de ser igualmente efectiva que ésta y con un perfil coste-efectivo ventajoso.

### Efectividad diagnóstica y terapéutica.

Antes de que la BGC comenzara a utilizarse para el estudio de pacientes con OSCC en estadio precoz, la evidencia científica confirmaba que el manejo activo de estos pacientes mediante la END conseguía mejores resultados que la opción de esperar y ver (26, 44). Sin embargo, en un porcentaje considerable de pacientes la cirugía descartaba afectación ganglionar lo que suponía haber expuesto al paciente a una intervención innecesaria y no exenta de riesgos (46, 136). En este contexto, el uso cada vez más frecuente de la BGC ha permitido estudiar su potencial capacidad de diagnóstico del estado de los ganglios cervicales evitando las ND innecesarias. Durante la última década, la BGC ha sido aceptada como método diagnóstico de estadificación de los OSCC cT1/T2N0 y progresivamente se ha ido incorporando en algunas guías clínicas nacionales como en Países Bajos, Reino Unido (guía NICE (69, 150)) y EEUU (guías NCCN (8)).

Sin embargo, a pesar de esto, todavía la BGC sigue siendo un procedimiento **poco utilizado** en EEUU, incluso después de que su uso se haya incorporado en las guías clínicas NCCN en 2014, tal como se pudo comprobar a partir de la revisión de la *National Cancer Database* de EEUU (115), probablemente debido a la necesidad de demostrar otras ventajas de la BGC, como un potencial ahorro en costes o menor morbilidad y no sólo una equivalencia oncológica o no-inferioridad en comparación a la END, para cambiar la práctica clínica.

Hasta la fecha, sólo se han publicado dos **ensayos clínicos aleatorizados** (104, 108) que comparaban la efectividad clínica de la BGC frente a la END en pacientes con OSCC en estadio precoz. Se trata de publicaciones muy recientes que han permitido generar evidencia de suficiente calidad y rigor científico con la que contribuir a la toma de decisiones sobre estos pacientes. En ambos ECAs se encontró que no existían diferencias en las supervivencias ni en tasa de recurrencia entre ambos procedimientos, tras considerar unos márgenes de no-inferioridad de 10% y 12%, respectivamente. Tampoco encontraron diferencias en el porcentaje de eventos adversos. La funcionalidad del hombro y la calidad de vida resultaron mejores para la BGC, aunque con el tiempo (a los 12 y 24 meses) la morbilidad en ambos grupos fue similar. También se constató que la BGC resulta una intervención menos invasiva. Garrel y cols (104) confirmaron que la estancia de pacientes tratados con BGC era significativamente inferior al tiempo de estancia de los sometidos a END.

A pesar de que estos ensayos tienen una calidad metodológica buena, se deben señalar algunas limitaciones. En el ensayo francés (104) se incluyeron 35 pacientes con cáncer de orofaringe que, a diferencia de los tumores de cavidad oral en estadios precoces, tienen una gran probabilidad de metástasis ganglionares cervicales, y muchas cadenas ganglionares pueden estar fuera del alcance de la técnica de BGC (151). Además, en el origen de los tumores de orofaringe es frecuente la implicación del virus del papiloma humano (HPV) que le confiere una evolución y pronóstico mejores. Otra limitación de este ensayo clínico es la ausencia de resultados comparativos de la BGC vs END en función del sitio de origen tumoral, pues se reconoce que la BGC presenta un rendimiento diagnóstico diferente, claramente inferior en tumores de FOM, por ejemplo (152). También hay que señalar que en este ensayo se utilizó la 7ª edición del sistema de estadificación de la AJCC/UICC cuando en la actualidad la edición vigente es la 8ª (desde enero de 2018) (153-155) que difiere de forma significativa en la estadificación del cáncer de cavidad oral porque tiene en cuenta la DOI en el estadio tumoral (T1-T3). Por otro lado, hubiera sido relevante conocer el potencial efecto terapéutico de la BGC y no sólo su utilidad diagnóstica. Por estos motivos, la generalización de los resultados de este ensayo debería realizarse con cierta precaución.

En el segundo ensayo clínico, el de Hasegawa y cols (108), se utilizó como criterio de inclusión de pacientes aquellos con DOI  $\geq 4$  mm. El papel del **espesor tumoral y la DOI** como indicadores de END sigue sin tener acuerdo entre los investigadores (127). La DOI, y no el grosor tumoral, es el parámetro que mejor reflejaría el potencial de infiltración y penetración tumoral (26, 129). El grosor tumoral es la dimensión vertical medida desde el punto más profundo de invasión hasta su superficie tumoral, mientras que la DOI es la distancia entre el punto más profundo al que llega el tumor y la membrana basal de la mucosa adyacente normal (156).

La DOI del tumor primario sería el factor predictivo más importante de diseminación ganglionar y es un predictor independiente de OS y DSS (34, 157). En el caso de los tumores del FOM, el riesgo de metástasis ocultas se incrementa cuando la DOI es  $>1,5$  mm mientras que para el resto de tumores orales es a partir de 4 mm (156).

La BGC estaría indicada en pacientes con OSCC cN0 en los que el tumor primario se va a resear a través de la boca sin necesidad de realizar cirugía abierta en el cuello o reconstrucción. En la 7ª edición del sistema de clasificación TNM de la AJCC eran aquellos tumores cT1/T2N0, pero en la 8ª edición (4) se ha tenido en cuenta valor pronóstico de la DOI, de modo que los OSCC con DOI  $>5$  mm se clasifican como T2 y si DOI  $>10$  mm se clasifican como T3, independientemente del tamaño tumoral (153). Por este motivo, estos T3 también serían candidatos a cirugía transoral y a BGC.

Los demás estudios incluidos en este informe han sido **series de casos o cohortes, prospectivas o retrospectivas**, que han analizado la efectividad diagnóstica de la BGC, aunque también algunos estudios han aportado datos sobre su potencial beneficio terapéutico. Los resultados ofrecidos por estos estudios muestran que la BGC permite detectar casi el 100% de los GCs y que entre un 21-37% de estos GCs son positivos a metástasis. Por tanto, en este alto porcentaje de casos la BGC conduce a un incremento en el estadio tumoral con las consecuencias en el manejo terapéutico que ello conlleva. Los estudios incluidos han demostrado que la BGC tiene una alta Se y un elevado VPN. Es importante tener en cuenta que una menor incidencia de metástasis ocultas ganglionares se asocia a mayor probabilidad de que el VPN sea mayor, y un tiempo más corto de seguimiento clínico (como test de referencia) hace que se detecten menos metástasis ganglionares tardías o recurrencias y con ello, la Se será mayor (158).

Sólo tres estudios (103, 115, 130) incluyeron dos cohortes diferentes de pacientes, unos tratados con cirugía y otros con BGC y posterior cirugía si la BGC confirmaba la presencia de metástasis ocultas, y compararon algunos resultados entre ambos procedimientos. La cohorte de mayor tamaño fue estudiada por den Toom y cols (103), y permitió confirmar que la BGC y END tenían similar capacidad para realizar la estadificación ganglionar y que la BGC ofrecía mejores tasas de supervivencia de los pacientes.

Entre los estudios observacionales incluidos en este informe, sólo nueve aportaban datos de supervivencia. En ellos se confirmaba que la OS de pacientes con BGC positiva es inferior a los que tienen BGC negativa (38% vs 71%, respectivamente) (119, 123, 129). Los resultados de OS a los 5 años para la BGC fueron significativamente mejores que con END, con valores que oscilaron entre 78%-97,5% para la BGC y entre 77,5%-84,0% para la ND. Sin embargo, estos datos contrastan con los resultados obtenidos de los dos ECAs, en los que ambos procedimientos alcanzaban supervivencias y tasas de recurrencia cervical y locorregional similares. También el meta-análisis de Crocetta y cols (141), realizado antes de la publicación de estos ECAs, descartó diferencias entre BGC y END para OS y DFS, y describieron una tasa de recurrencia cervical tras END de 6-30%, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a la recurrencia observada tras BGC. Sí resaltaron estos autores que la BGC evitaba someter a un 63,7% de pacientes a la ND. También reconocieron la falta de estudios de buena calidad que respaldaran esta afirmación y recomendaban interpretar cuidadosamente los resultados de su meta-análisis dado el alto riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos en el mismo.

En dos estudios europeos multicéntricos previos (48, 58, 159) se habían descartado diferencias en la supervivencia a los 5 años, en la DSS y en la tasa de control cervical entre los pacientes tratados con BGC (y posterior ND si había resultado positiva) y los tratados con END.

Algunas diferencias entre estudios pueden ser debidas, tal como sugieren Den Toom y cols (160), a diferencias en los protocolos de realización de ambas técnicas (diferencias en dosis radiactivas utilizadas, tiempos de realización, etc.) y a la **dificultad en la interpretación de los GCs**. Ante un foco hiperactivo en una imagen, sea planar o tomográfica, establecer si se trata o no de un GC no siempre resulta sencillo. A pesar de que el concepto de GC de Morton pudiera parecer sencillo, en el proceso de identificación, sea por imagen planar, tomográfica o por sonda intraoperatoria, definir qué ganglios son centinelas puede resultar más complejo. En su definición se consideran aspectos como ser el ganglio al que drena directamente desde el punto de inyección, pero también deben

considerarse otros criterios como intensidad de captación del radiotrazador por el ganglio, tiempo hasta que aparece en la imagen, el lado del cuello donde se observa y el nivel. Cuando sólo aparece un foco radiactivo, no hay posible confusión, pero en los casos en que son visibles varios focos, hay mayor riesgo de clasificar de forma errónea cuál es el GC y es posible que ganglios de la segunda estación ganglionar se identifiquen equivocadamente como GCs (161). Por ello, resulta tan importante apoyarse en toda la información posible aportada por la imagen planar y tomográfica y la información acústica de la sonda manual durante la cirugía.

Algunos estudios observacionales estudiaron la utilidad de la BGC únicamente en determinados tumores primarios. Tres estudios (37, 120, 121) seleccionaron pacientes sólo con cáncer de lengua, aunque también en el estudio de Chandra y cols (114) la gran mayoría presentaba tumores de lengua. Los tumores de lengua se consideran más agresivos y con un alto riesgo de metástasis. De hecho, uno de los estudios es el que presentó un porcentaje mayor de GCs positivos (50%), muy por encima de los demás, pero en los otros dos estudios, este resultado (17% y 32,7%) no era diferente al descrito en otros. Un estudio (127) se realizó en pacientes con tumores de FOM. Estos tumores suponen un reto diagnóstico para la BGC por el fenómeno *shine-through* y una mayor tasa de FN, pero el porcentaje de GCs positivos fue de 28% (similar al del resto de estudios) y la tasa de FN fue de 8,3%, una de las más bajas encontradas entre los estudios observacionales seleccionados para este informe.

En otro estudio (128) se incluyeron sólo pacientes con cáncer de labio. En general, los pacientes con cáncer de labio tienen un buen pronóstico, pero hay un pequeño porcentaje que desarrolla metástasis regionales ganglionares, lo que se asocia a una menor supervivencia. El riesgo de tener metástasis ocultas en este tumor se ha asociado a ciertas variables como el tamaño tumoral, determinadas localizaciones tumorales, el grosor tumoral, el grado histológico alto, la presencia de recurrencia y de invasión perineural (128). En concreto, en este trabajo, los dos factores pronósticos más importantes fueron un diámetro tumoral superior a 20 mm y un grosor superior a 5 mm, y encontraron ganglios positivos en 3 de los 26 pacientes sometidos a BGC, lo que supone un porcentaje de detección del 11,5%, similar a lo descrito en la literatura en pacientes con este tipo de tumor (GCs positivos en 0-16,6%) (162-164).

La realización del estudio gammagráfico preoperatorio combinado con el uso de la sonda gamma intraoperatoria permite identificar GCs en casos de **drenaje bilateral o contralateral**, que se dan en un 12-20% de pacientes, dependiendo de su proximidad a la línea media (49, 58, 123). Por el contrario, con la ND no es posible detectar afectación contralateral, a no ser que se sospeche porque el tumor primario esté situado muy cerca de la línea media. Aunque el porcentaje de casos con extensión contralateral no es muy alto, sí es importante su diagnóstico puesto que su presencia afecta negativamente a la supervivencia (165). También la BGC resulta útil en pacientes con **drenaje linfático atípico**, por ejemplo, en los que han sido previamente intervenidos, facilitando la identificación de GCs localizados fuera del área quirúrgica teórica donde se hubiera practicado la ND (166, 167). Además, permite identificar GCs en niveles atípicos por la presencia de **skip metastases**, mientras que la END selectiva sólo hubiera extirpado los ganglios de niveles I a III.

La BGC permite un **análisis histopatológico** más preciso porque se realiza sobre aquellos ganglios con mayor probabilidad de tener células metastásicas, a diferencia del estudio en el caso de END (72). En este sentido, la BGC podría ser una técnica de mayor eficacia frente al vaciamiento cervical al dirigir el esfuerzo del patólogo en el estudio de los ganglios más susceptibles de estar afectados por metástasis ocultas, sobre los que realizaría un mayor número cortes y tinciones. Además, el análisis resulta más exhaustivo cuando se realiza el multiseccionamiento y se aplican técnicas de inmunohistoquímica, pues este estudio combinado permite detectar hasta un 15-20% más de ITCs y micrometástasis que los métodos convencionales (108, 168-170). Este análisis no es posible con las muestras obtenidas mediante END, porque no es viable realizar los múltiples cortes y el estudio IHQ a todos los ganglios extirpados, de ahí que se realice un examen histopatológico rutinario, que no es sensible para detectar micrometástasis.

El estudio histopatológico intraoperatoria con cortes congelados tiene una alta tasa de FN (171), y cuando se usan cortes FFPE, se pierde una cantidad sustancial del GC y puede infraestimar la incidencia real de metástasis, especialmente de ITCs y micrometástasis (172). Vorburger y cols (173) encontraron que las secciones congeladas presentaban una Se media del 47% aunque para las ITCs la Se disminuía al 8%, era del 43% para las micrometástasis y del 93% para las macrometástasis. Por esto, también en el protocolo clínico de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial se recomienda el uso del SSS y estudio IHQ (83).

Para reducir la tasa de FN y aumentar la Se del análisis intraoperatorio, se han propuesto algunas mejoras tecnológicas que podrían tener una favorable repercusión en términos de efectividad diagnóstica. Entre los avances para conseguir un análisis intraoperatorio más exacto, aunque suponga un mayor tiempo de estudio y mayor coste, destacan algunos métodos moleculares como OSNA (174) (ya utilizado en la práctica asistencial diaria en pacientes con cáncer de mama), lo que podrían suponer una mejora interesante para el manejo de pacientes con OSCC por su mayor capacidad para detectar lesiones no sospechadas y micrometástasis (175, 176). Otros autores (173, 177) han utilizado la *multiplexed quantitative real-time polymerase chain reaction* (qRT-PCR) para alcanzar un diagnóstico intraoperatorio más preciso y rápido de las metástasis ganglionares de OSCC. Con esta técnica es posible diferenciar grandes cantidades de RNA mensajero secretado por las células tumorales en comparación a las pequeñas cantidades liberadas por células no tumorales. Este procedimiento parece tener una Se del 100% y una Sp del 96% y permitiría detectar metástasis, micrometástasis e ITCs en unos 35 minutos. La combinación de la qRT-PCR y la BGC podría sustituir al análisis de muestras congeladas ofreciendo una precisión diagnóstica muy superior (68, 178).

En relación a las ITCs detectadas mediante BGC en los OSCC, todavía hay que investigar su significado clínico y pronóstico (129, 179). En cambio, la presencia de micrometástasis (las de tamaño <2 mm) parece que sí se relaciona con una mayor probabilidad de encontrar otras metástasis, hasta en un 46% (48), mientras que esta probabilidad parece de sólo un 20% si en lugar de micrometástasis hay ITCs (180). En pacientes con cáncer de mama, la presencia de micrometástasis e incluso de ITCs se asocia a una reducción del intervalo libre de enfermedad, a una reducción de la supervivencia y a un aumento de recurrencias (181). Sin embargo, en los OSCC, la presencia de ITCs no es considerada de la misma manera por todos los autores y no hay consenso respecto a su relevancia clínica y a su manejo terapéutico. Entre los estudios incluidos en este informe, algunos han considerado que los GCs con evidencia de ITCs se deben clasificar como GCs positivos y ser tratados de la misma manera que aquellos con micrometástasis (49, 118, 159) mientras que para otros (121) no serían indicativos de metástasis. En los dos ECAs publicados sobre BGC vs ND también se ha dado diferente consideración a las ITCs, pues mientras para Hasegawa y cols (108) eran interpretadas como lesiones positivas a metástasis, Garrel y cols (104) no las consideraron metástasis. En algunos estudios observacionales, la presencia de micrometástasis y de ITCs se ha asociado a una menor OS y DFS, con significación estadística, en comparación a los pacientes sin este tipo de metástasis (49, 58, 129) por lo que su identificación ayudaría a predecir la supervivencia y a planificar el tratamiento del paciente.

Los artículos seleccionados para este informe han presentado tasas de FN de 0%-28,6%, a pesar de que todos salvo 4 estudios, utilizaron el SSS y la IHQ. Un correcto análisis histopatológico contribuye a reducir el número de FN, lo cual resulta crucial en la BGC y sería el elemento más importante desde el punto de vista clínico, pues implica que no se dejan sin detectar ganglios afectados (45, 69, 134, 182). Cuando se realiza sólo el examen rutinario, algunos FN pueden quedar como VN generando falsas Se. Tal como sugieren Molstrom y cols (118), en algunos estudios los resultados de la BGC presentan peores resultados de VPN y tasas de FN probablemente debido a que en ellos no se realizó el examen histopatológico que es posible realizar hoy día, y que permiten una descripción más exhaustiva del patrón de drenaje linfático así como una mejor identificación de las micrometástasis y las ITCs.

La mayor parte de los estudios incluidos en este informe consideró como FN de la BGC la aparición de ganglios cervicales afectados por células tumorales después de que el paciente se sometiera a una BGC y que ésta se hubiera valorado como negativa. Sin embargo, Massey y cols (9), consideran que el tiempo hasta que aparecen las metástasis ganglionares es muy variable, y consideran recurrencia tumoral ganglionar a la aparición de ganglios metastásicos porque no es posible confirmar que estuvieran en el momento del diagnóstico inicial. Es decir, no las consideran metástasis ocultas sino recurrencia tumoral y sólo consideran que se trata de metástasis ocultas las que se confirman histopatológicamente durante la END en el momento del tratamiento del tumor primario.

Entre las posibles causas de FN de la BGC se ha mencionado una deficiente inyección del radionúclido y una posible obstrucción linfática y el redireccionamiento del flujo linfático observado en algunos casos de tumores de gran tamaño (62, 111) así como la posible presencia de micrometástasis en ganglios linfáticos que no sean GCs, es decir, las denominadas *skip metastases* (125).

Algunos autores señalan una diferente capacidad diagnóstica del GC en función del **coloide utilizado** (el diámetro de las partículas oscila entre los 100 y 1.000 nm), de modo que los de tamaño mayor de partículas detectarían un número inferior de ganglios en comparación a los coloides de menor tamaño de partícula (como Nanocoll) (128). Además el diámetro de las partículas de coloide lleva a una retención más prolongada en el sitio de inyección, que contribuye al fenómeno *shine-through* muy problemático en tumores de FOM debido a la proximidad de los puntos de inyección alrededor del tumor primario y los GCs en el nivel I porque puede artefactar la imagen y comprometer la detectabilidad del GC (183). Los resultados para la BGC han reflejado una menor Se (63% vs 86%; p=0,008)

en comparación a otras localizaciones (103, 127) y una mayor tasa de FN (20%) (123, 129). Debido a este artefacto en la imagen, algunos autores (124) consideran que la detección del GC no sería un método fiable para evaluar la diseminación ganglionar de tumores de FOM. Ya en estudios previos se cuestionaba la fiabilidad y aplicabilidad de la BGC en estos tumores (62, 184).

Para evitar este fenómeno algunos autores recomiendan administrar una dosis menor del radiofármaco en el lugar del tumor primario o bien realizar una ND muy selectiva si no se pueden identificar GCs. También, para los tumores de FOM se considera altamente recomendable el uso del  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept que ha alcanzado mejores valores de efectividad (74, 185).

En algunos pacientes se utilizó la inyección peritumoral de **tinta azul** para la visualización intraoperatoria del GC. Sin embargo, se acepta que tiene escaso valor y cada vez se utiliza con menos frecuencia (71, 83, 116).

Por el contrario, **la imagen fluorescente near-infrared (NIR)** con ICG está experimentando un incremento en su uso porque se consigue un alto contraste entre la lesión y el fondo (89). Una ventaja añadida de estos marcadores fluorescentes es que permiten discriminar los GC situados cerca del tumor primario pues la imagen no se ve afectada por la señal en el punto de inyección, por lo que resulta útil para evitar ese fenómeno de *shine-through* (86, 186). Sólo uno de los estudios (121) incluidos en esta revisión utilizó ICG en algunos pacientes pero no se han presentado resultados de efectividad de la BGC para este subgrupo de pacientes.

Un factor que influye de manera considerable en los resultados de la BGC es el **test de referencia** utilizado. En aquellos estudios donde se realizó ND a todos los pacientes, independientemente del resultado de la BGC, será imposible conocer si algunos resultados negativos de la BGC eran realmente FN por lo que es muy probable que se hayan sobreestimado los valores de Se y VPN de la BGC. Por el contrario, en pacientes en los que tras BGC negativa se decide hacer seguimiento clínico a largo plazo y no ND completa, durante este seguimiento será factible comprobar si los resultados negativos realmente lo son o si se trata de FN pues los posibles FN de la BGC terminarán progresando y siendo clínicamente detectables (187, 188). Así, la Se relativamente baja encontrada en el estudio de Moya y cols (173) podría ser debida al alto porcentaje de pacientes con tumores FOM y a un tiempo largo de seguimiento.

Una **limitación tecnológica** de la linfogammagrafía es la referida a la baja resolución de imagen que ofrecen las gammacámaras. Con el fin de incrementar la precisión diagnóstica de la BGC, se han incorporado algunas mejoras técnicas como el uso de **SPECT/CT**, que puede ofrecer mejores resultados por tener mayor resolución de imagen que la linfogammagrafía planar (160, 189) (190). En casi todos los estudios seleccionados para este informe se adquirieron imágenes tomográficas, en algunos o en todos los pacientes, y no sólo las imágenes planares, lo que podría indicar que esta técnica se ha incorporado en la práctica habitual al procedimiento de la BGC. Den Toom y cols (160) evaluaron el papel añadido de la SPECT/CT a la imagen planar y encontraron que el estudio tomográfico detectaba un mayor número de GCs, en concreto, se detectaron 15 GC adicionales en 14 pacientes de 66 (22%), y que su utilización supuso un incremento en el estadio tumoral a un 3% de pacientes. Además, en un 20% de los pacientes con al menos un GC positivo, este fue detectado sólo mediante la SPECT/CT. La SPECT/CT ayuda a identificar GCs situados cerca de los puntos de inyección del radiotrazador como ocurre en algunos tumores de FOM, permite localizar GCs de menor tamaño que la linfogammagrafía planar, facilita la visualización de drenajes linfáticos que pueden escapar a la capacidad de detección de la imagen planar y sitúa con mayor precisión la posición de los GCs lo que contribuye a que la precisión de la cirugía sea mayor (33, 114, 191). En general, los estudios publicados coinciden en señalar que la SPETC/CT identifica un mayor número de GCs que la imagen planar, aunque para otros autores la SPECT/CT no resuelve el problema de la baja precisión en estos tumores de cavidad oral. Hoy día, las principales guías clínicas para la realización de la BGC (71), (149) recomiendan añadir este estudio tomográfico al planar para mejorar la detección de GC y su localización anatómica de cara a la cirugía, aunque una desventaja del uso rutinario de SPECT/CT es que implica mayores tiempos de estudio de cada paciente.

**Nuevos desarrollos tecnológicos** que podrían incrementar la calidad de imagen son la linfogammagrafía con PET/CT con albúmina nanocoloidal marcada con zirconio-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ) (192, 193), PET/CT con tilmanocept marcado con  $^{68}\text{Ga}$  (194) y la linfografía por CT o por RM (190).

La BGC para el estudio de diseminación ganglionar en OSCC suele utilizarse en pacientes con tumores primarios sin tratamiento previo, pero algunos autores (166, 167) proponen que la BGC es válida, también, para **pacientes ya tratados**, presentando una alta Se y un excelente VPN. Se estima que un 10-30% de pacientes con OSCC sufrirá recidivas y un 3-10% desarrollará un segundo tumor primario (104, 166). Es habitual que el tratamiento cervical ocasione una alteración en el drenaje linfático y con el estudio de la BGC se ofrece la posibilidad de evaluar el patrón de drenaje de forma individualizada. En los pacientes previamente tratados con ND resulta muy importante seleccionar los ganglios afectados por metástasis puesto que las opciones terapéuticas ya son limitadas. En este sentido, la BGC podría tener un importante papel diagnóstico en la valoración de estos pacientes con recurrencia tumoral o segundo tumor primario BGC.

En el **meta-análisis** realizado en este informe, la BGC para el global de estudios alcanzó una Se moderada, con un valor agregado de 86% (IC 95%: 82%-89%) y un buen LR negativo sumario de 0,14 (IC 95%: 0,11-0,18). Los resultados obtenidos en este meta-análisis han sido muy similares a los de otros meta-análisis publicados, que también incluyeron sólo estudios observacionales. Los tres meta-análisis (67, 143, 144) publicados en 2016 y 2017, incluían estudios publicados con anterioridad a los seleccionados para este informe, mostraron una Se ligeramente superior (0,87 y 0,92) y una curva SROC también más alta (con valores de 0,98 y 0,99).

El meta-análisis de Crocetta y cols (141) tenía un objetivo diferente al de los otros meta-análisis publicados de efectividad diagnóstica. La finalidad de este estudio era comparar la tasa de recurrencia cervical y la supervivencia de los pacientes tratados con BGC vs END, y obtuvieron un RR agregado para recurrencia con BGC vs END de 1,09 (IC 95%: 0,67-1,76), y en cuanto a la supervivencia, tanto global como la libre de enfermedad, no encontraron diferencias entre ambos procedimientos. No obstante, los autores reconocieron la baja calidad de los estudios incluidos por lo que la evidencia generada debía interpretarse con cautela. Para otras variables como la morbilidad y calidad de vida, los autores no realizaron síntesis cuantitativa.

## Seguridad de la BGC

Algunos aspectos relacionados con la morbilidad de la BGC y sus posibles eventos adversos, han sido evaluados en los dos ECAs y sólo en escasos estudios observacionales. Por el momento, no se dispone de muchos datos sobre morbilidad, aunque los ECAs confirmaron que la BGC producía menores pérdidas de funcionalidad post-quirúrgicas de cuello y hombro a corto plazo y que a los 12-24 meses los resultados para ambas técnicas eran similares (104, 108).

La morbilidad asociada a END se refiere a diferentes grados de alteración funcional del hombro por un déficit del trapecio debido al daño, durante la cirugía, del nervio accesorio espinal, aunque otras complicaciones descritas han sido vasculares y la fístula o fuga de quilo. En los estudios observacionales parece existir acuerdo en que los pacientes tratados con BGC presentan una tasa menor de complicaciones estéticas y de disfunción del hombro. Sollamo y cols (128) describieron una baja tasa de complicaciones (parálisis facial transitoria en 1 de los 26 pacientes estudiados). Con la BGC la incisión que se realiza es mucho menor que en el caso de tener que extirpar toda la cadena ganglionar como al hacer ND, se requiere una menor manipulación quirúrgica para extirpar los GCs. También indicaron que al utilizar anestesia local, la seguridad de la BGC era superior a la END, pues ésta debe realizarse bajo anestesia general. Una posible complicación asociada a la END es la posibilidad de ocasionar la rotura de la cápsula ganglionar y facilitar la diseminación tumoral, permitiendo que las micrometástasis que puedan existir se extiendan en el propio acto quirúrgico (131).

Estudios previos habían descrito, también, esta menor morbilidad de la BGC en comparación al vaciamiento cervical en la detección de metástasis ocultas (45, 46, 137, 195). Por un lado, se produce un número inferior de complicaciones quirúrgicas (como sangrado postquirúrgico, daño en el nervio lingual o en el mandibular marginal, infección de herida quirúrgica, traqueotomía) y de secuelas (alteración de la movilidad o discapacidad del hombro/brazo homolateral a la cirugía, linfedema, trastornos en la salivación y deglución, sensación de progresión de la enfermedad y alteraciones sensitivas), además de una menor afectación estética por la cicatriz cutánea. No obstante, incluso con una adecuada planificación prequirúrgica, pueden darse eventos adversos asociados a la BGC en un 3-10% de los pacientes, como dolor en el cuello y/o hombro, y a largo plazo, se han descrito efectos colaterales en un porcentaje todavía superior (65%) (196).

Algunos clínicos consideran beneficioso evitar la disección de ganglios del nivel IIB durante la END en pacientes con OSCC precoz para evitar las alteraciones funcionales del hombro y porque la probabilidad de metástasis a este nivel se dice que es baja (en torno a un 4%). Para estos pacientes sería interesante conocer la efectividad y seguridad de la BGC frente a la END tal como se señala en el meta-análisis de Crocetta y cols (141). Ante la falta de datos concluyentes, muchos clínicos preferían realizar esa cirugía por sus beneficios oncológicos. La publicación del ensayo clínico de Garrel y cols (104) y su recomendación de realizar BGC en estos pacientes con OSCC precoz posiblemente contribuya a un cambio en el manejo de los pacientes, aunque sería muy conveniente disponer de más ensayos que respalden estos mismos resultados.

Una desventaja de la BGC es que no siempre es posible determinar de forma intraoperatoria si se debe o no realizar END y si el estudio histopatológico diferido confirma la presencia de ganglios positivos, será necesaria una **segunda intervención quirúrgica** para practicar una ND selectiva (niveles I-III/IV) (121, 158). En el ensayo clínico de Garrel y cols (104) se informó de hasta un 9% de pacientes que tuvieron que someterse a dicha reintervención. Ésta puede tener mayor dificultad técnica y mayor riesgo de complicaciones que la primera cirugía, al tratarse de un territorio ya manipulado por la intervención previa (197). Es importante tener en cuenta las posibles repercusiones, no sólo para el paciente sino para la organización/gestión hospitalaria.

Además, el retraso en la realización de esta segunda cirugía, supone un **retraso en el inicio** del tratamiento junto al posible incremento de estrés por parte del paciente. En este sentido, una mejora en el diagnóstico intraoperatorio, contribuiría a un incremento en la utilización de la BGC en estos pacientes. Para evitar el retraso de la ND en los casos en que la BGC es positiva, algunos autores han propuesto realizar este procedimiento sólo en aquellos pacientes sin alto riesgo de metástasis ocultas (198). Pedersen y cols (129) se basaron en determinadas características del tumor, como estadio T, grado de diferenciación tumoral, invasión perineural, invasión linfovascular y DOI, para clasificar a los pacientes en dos grupos, alto y bajo riesgo de metástasis ocultas ganglionares, con porcentajes del 70% y 12% de riesgo, respectivamente.

Además de esta menor morbilidad, la BGC se acompaña de **estancias hospitalarias** significativamente inferiores (115) y en algunos estudios se asocia a menor mortalidad, aunque no de forma significativa (115). También el ensayo clínico de Hasagawa y cols (108) observó una menor estancia hospitalaria en los pacientes sometidos a BGC vs END.

Entre los **posibles riesgos** descritos **para el personal sanitario, la salud pública o el medio ambiente**, cabe señalar que aunque la BGC utiliza radiotrazadores marcados con el isótopo radioactivo  $^{99m}\text{Tc}$ , la radiación emitida durante la intervención de GC está muy por debajo del límite legal para la población general, es decir, que este procedimiento presenta un bajo nivel de radioactividad tanto para el paciente como para el personal sanitario que forma parte de la cadena de aplicación del mismo. Este isótopo radiactivo es de uso habitual en los servicios de medicina nuclear de nuestro país y se dispone de mecanismos de control y desecho del mismo perfectamente regulados y controlados (71, 76, 77, 199, 200).

Se han propuesto alternativas a la BGC con linfogammagrafía para evitar la desventaja de la posible irradiación y la necesidad de coordinación entre diversos especialistas. Entre ellas, la detección mediante sonda magnética (201), pero la experiencia con esta tecnología es todavía escasa y habría que confirmar que tiene una efectividad clínica similar o superior a la BGC con radiotrazadores.

## Calidad de vida de los pacientes.

A pesar del número limitado de estudios que informan de resultados de la CVRS en los pacientes afectados con cáncer oral en estadio precoz, existe un creciente reconocimiento de la importancia de la CVRS en la toma de decisiones y los recursos disponibles para ayudar a los profesionales a este respecto (202). Varios estudios han expuesto diferencias en las tasas de complicaciones, morbilidad posoperatoria y coste-efectividad a favor de la BGC en comparación con el procedimiento de la ND (187).

Schiefke y cols (195) publican el primer análisis comparativo de calidad de vida y morbilidad posoperatoria entre la BGC y la ND en pacientes con cáncer en la cavidad oral y orofaringe. En el análisis de la calidad de vida emplearon una serie de instrumentos estandarizados (EORTC QLQ-C30, el módulo EORTC QLQ-H&N35 específico de enfermedad y HADS), y en la evaluación del estado funcional se utilizaron las escalas de puntuación que valoraban la cicatriz cervical, la extensión del linfedema, la función sensorial, la función del nervio facial e hipogloso y del hombro. Este estudio retrospectivo mostró que los resultados de CVRS no fueron diferentes entre ambos grupos, salvo en las puntuaciones de calidad de vida específica de enfermedad que mostraron menos problemas de deglución en los pacientes sometidos a BGC. Estos pacientes sintieron menos miedo a la progresión de la enfermedad, experimentaron una afectación significativamente menor de las cicatrices cervicales y tuvieron menos disfunción sensorial y mejor función del hombro frente a los pacientes tratados con ND.

La discapacidad del hombro es una de las morbilidades más importantes de la ND. El deterioro de la función del hombro tiene una influencia negativa en muchas actividades de la vida diaria y, por tanto, un impacto considerable en la calidad de vida. En el trabajo de Murer y cols (46) la BGC se asocia con una morbilidad posoperatoria significativamente menor y una mejor función del hombro que la END, por ello apoyan la estrategia BGC en los pacientes con OSCC en estadio precoz.

En dos de los tres estudios seleccionados a partir de la revisión de la literatura (134, 135) se evalúa la discapacidad del hombro mediante el cuestionario SDQ. En el trabajo de Govers y cols (134) las puntuaciones medias ajustadas del SDQ en los pacientes sometidos a espera vigilante, BGC, SOHND y MRND fueron 8,64, 10,57, 18,92 y 33,66, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Se encontró una relación entre la puntuación SDQ y utilidad en salud, es decir, los pacientes con más molestias en el hombro parecían tener una CVRS más baja. Los procedimientos invasivos resultan en una menor utilidad para la salud del cáncer de cavidad oral en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral cT1/T2N0. En el trabajo de Flach y cols (135) se lleva a cabo además una medición objetiva de la función del hombro en ciertos movimientos (abducción y anteflexión del brazo, endo-rotación y exo-rotación del brazo, rotación, flexión y extensión de la cabeza) dentro de un subgrupo de 25 pacientes. No se halló ninguna diferencia significativa entre las tres categorías de cuello (cuello no operado, cuello BGC y cuello diseccionado).

En relación a la CVRS y problemas psicológicos, los resultados fueron semejantes entre los pacientes con resultados negativos y positivos de la BGC (135). Otro estudio (105) informa sobre la CVRS a partir de la aplicación del cuestionario UW-QOL y se hallaron mejores resultados de calidad de vida en los dominios de apariencia y masticación en el grupo tratado con BGC frente al grupo de ND selectiva.

Las perspectivas de los pacientes sobre las estrategias de manejo de cuello se han evaluado a través de entrevistas semiestructuradas, la mayoría de los pacientes entrevistados prefirieron la estrategia basada en BGC frente a la estrategia END (135).

Los estudios seleccionados señalaron múltiples limitaciones entre ellas el tamaño escaso de las muestras. Asimismo, la falta de uniformidad respecto a los grupos de comparación y los instrumentos de evaluación entre los tres estudios seleccionados hace difícil mostrar una medida global y resultados concluyentes.

## Evaluación económica

Hasta la fecha existen escasos estudios que comparan los costes derivados de la BGC u otros procedimientos (ND u otros), en pacientes con OSCC en estadio N0. Uno de los primeros trabajos, desarrollado por Kosuda y cols (203) en Japón, realizó un análisis de sensibilidad de árbol de decisión con datos de pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en estadio N0 (n=11 pacientes) y concluyó que la BGC en la estadificación cervical del cáncer oral permite un ahorro de costes de 1.218 dólares por paciente frente a la SOHND. Se encontró un 36% de metástasis ocultas.

A partir del ensayo multicéntrico SENT, el estudio de O'Connor (137) estableció una comparación entre los costes relativos al tratamiento BGC y END en pacientes con OSCC precoz tratados en tres centros (uno en Países Bajos, otro en Reino Unido y otro en España). Con una tasa de metástasis ocultas de 27,5%, la estrategia BGC fue la opción menos costosa en cada centro con una ratio de coste relativo entre 0,35 y 0,6 (reducción de coste); sin embargo, la reducción de costes dependió del porcentaje de positividad del GC (necesidad de una segunda hospitalización y cirugía). Un trabajo publicado muy recientemente (204), desarrolla mediante un estudio retrospectivo un primer análisis de costes de ambos procedimientos quirúrgicos en el contexto francés (171 pacientes de dos hospitales). La estancia hospitalaria para la cirugía inicial fue menor en el grupo de BGC (5,8 días vs 9,2 días en el grupo de ND). Los costes hospitalarios no fueron estadísticamente significativos después del ajuste. La tasa de complicaciones posoperatorias, el retraso de reiniciar la alimentación oral completa y la duración del drenaje posoperatorio fueron menores en el grupo de BGC.

Los estudios de evaluación económica han encontrado que la BGC parece una opción coste-efectiva en comparación con otras técnicas. Según el trabajo de Govers y cols (138) en los Países Bajos, la BGC parece la estrategia más coste-efectiva (si la tasa de metástasis ocultas se sitúa entre el 11-53%); la ratio coste-efectividad incremental fue 3.356 € por AVAC ganado en comparación con la END. Los resultados del trabajo de Hernando y cols (136), realizado en un hospital terciario español (n=73 pacientes), se hallan en la misma dirección: la BGC parece ser más coste-efectiva cuando el paciente mostró un curso favorable sin recidivas en el cuello.

En cuanto al coste-utilidad, el trabajo de Van der Linden (140) incorpora diferentes estrategias para la detección de metástasis de ganglios linfáticos ocultos en el carcinoma de células escamosas en estadio precoz y halló que con un horizonte temporal de 5 o 10 años (para una tasa de metástasis ocultas del 32%), la estrategia BGC resulta en mayor número de AVAC adicionales para costes adicionales más pequeños que la ND.

La comparación de resultados de los estudios incluidos una vez revisada la literatura es compleja por los diferentes diseños metodológicos, las grandes variaciones según el contexto geográfico y de servicios de salud, el tipo de centro hospitalario, las fuentes de datos consultadas, etc. Es preciso considerar que los costes reales y los reembolsos por parte de los sistemas nacionales pueden ser variables. Además, la disposición a pagar por AVAC puede diferir de un país a otro, y no se han definido umbrales formales para el coste por valores de AVAC (187).

## Potenciales repercusiones de la implantación de la BGC

Entre las ventajas señaladas para esta técnica destacan su alta disponibilidad en los centros hospitalarios. No obstante, la BCG requiere un aprendizaje previo a su utilización en la práctica. Es necesario adquirir las habilidades necesarias para realizar la ND, y posteriormente aprender a realizar BGC. La BGC se asocia a una curva de aprendizaje prolongada, especialmente debida a los FN que suponen una infraestadificación del paciente. Las diferencias en la curva de aprendizaje entre los diferentes centros hospitalarios resultan determinantes en la interpretación de los hallazgos de la BGC. Por ello, este procedimiento suele ser realizado por personal con mucha experiencia en centros hospitalarios terciarios (205). En Gran Bretaña se exige al personal quirúrgico que va a realizar la BCG un entrenamiento de al menos 20 casos supervisados por cirujanos con experiencia (69).

Los equipos quirúrgicos necesarios para realizar la BCG deben incluir especialistas multidisciplinares, como cirujanos maxilofaciales, otorrinos, cirujanos de cabeza y cuello, con experiencia adquirida contrastada en la ND. Además, se necesitan médicos nucleares para realizar el estudio linfogammagráfico y la parte intraoperatoria de manejo de la sonda detectora o gammacámara portátil, y de patólogos expertos en los diferentes estudios histopatológicos necesarios para el diagnóstico final del GC. Es muy necesaria la colaboración y coordinación entre todos estos profesionales para garantizar el cumplimiento de los protocolos y que se alcancen los resultados esperables de efectividad y eficiencia.

No son necesarios cambios estructurales puesto que se utilizan los mismos empleados para realizar la BGC de otras especialidades como ginecología u oncología.

En algunos centros hospitalarios sin servicio de Medicina Nuclear, la BGC con trazadores radiactivos se ha sustituido por otras pruebas de imagen de alta resolución como la linfografía por RM con nanopartículas de óxido de hierro o la linfografía por CT (CTL) (206, 207). En estos casos, se realizará inyección peritumoral de agentes de contraste basados en gadolinio o en yodo (208), aunque una desventaja es que la CTL no puede utilizarse en pacientes alérgicos al yodo.

## Implicaciones legales y éticas

A la vista de lo revisado para este informe, se espera que el impacto legal o ético no sea reseñable. Esta técnica se utiliza, actualmente, para otros tumores como el cáncer de mama, vulva o melanoma.

## Limitaciones

Es necesario reconocer algunas limitaciones que pueden afectar a los resultados de este informe. Se han podido analizar dos ECAs pero el resto de estudios incluidos eran observacionales con un número pequeño de pacientes y muchos retrospectivos lo que confiere una baja calidad metodológica y menor confianza en los resultados obtenidos. Además, los estudios muestran cierta heterogeneidad por diferencias en la realización de la BGC, los trazadores utilizados, dosis radiactivas inyectadas, técnicas de imagen disponibles para localizar los GCs, tipo de tumor primario, tipo de estudio histopatológico aplicado o el tratamiento recibido.

En la mayoría de los estudios se consideran tumores de cavidad oral de distintos orígenes, aunque en algún estudio se incluyeron pacientes con tumores de orofaringe cuyo comportamiento es diferente al de cavidad oral. Sólo en algunos estudios se presentan resultados de forma individualizada en función del tipo de tumor primario. Tampoco se presentan resultados según el estadio T1 vs T2. En pocos estudios se aporta información sobre algunas características tumorales importantes como DOI, afectación perineural, invasión vascular o grado de diferenciación del tumor, todos ellos asociados al riesgo de metástasis cervicales ocultas (153). La tasa de recurrencia se ha demostrado asociada a factores como tumores de lengua móvil, DOI  $\geq 5$  mm y según el estadio T. También parte de la heterogeneidad radica en haber aplicado diferentes test de referencia para confirmar los resultados de la BGC, y tiempos de seguimiento distintos.

En el momento actual están en marcha otros ensayos clínicos sobre la BGC en pacientes con cáncer de cavidad oral cuyos resultados se espera que aporten nueva información sobre efectividad, seguridad y coste-efectividad para ayudar a implantar la BGC en la práctica clínica de los pacientes con OSCC precoz. Es el caso del ensayo registrado en ClinicalTrials.gov con número identificación NCT04333537, que compara la BGC con la END en pacientes con cáncer oral en estadio precoz. Se trata de un ensayo en fase II/III, randomizado, abierto, cuyas medidas principales de resultado son la funcionalidad de cuello y hombro y la DFS (bien sea recurrencia local, regional, metástasis a distancia o muerte por cualquier causa). En este ensayo se estudia con PET/CT la posible afectación ganglionar cervical en todos los pacientes y aquellos con resultado negativo serán randomizados a uno u otro brazo del ensayo.

## 6. Conclusiones

- La evidencia científica encontrada sobre la utilidad clínica de la BGC en pacientes con OSCC en estadio precoz (cT1/T2N0) está respaldada por dos ensayos clínicos aleatorizados, en los que se compara con el procedimiento habitual quirúrgico de disección cervical electiva o profiláctica. Ambos ensayos presentan un nivel de calidad metodológica moderado-alto. El resto de conocimiento generado sobre esta tecnología se basa en estudios observacionales.
- La BGC identifica los ganglios centinelas y permite un estudio histopatológico más preciso de dichos ganglios en comparación a la disección cervical. El análisis histopatológico debe incluir el seccionamiento múltiple seriado y el estudio inmunohistoquímico para garantizar un diagnóstico correcto.
- Es necesario aplicar los protocolos para la realización de esta prueba de manera adecuada para evitar errores en la interpretación en las distintas etapas del procedimiento.
- La BGC como prueba para la estadificación cervical de estos pacientes con OSCC en estadio precoz resulta fiable, con un rendimiento diagnóstico similar a la disección electiva, con resultados no inferiores a ésta en cuanto a las variables oncológicas de supervivencia y recurrencia tumoral.
- El rendimiento diagnóstico de la BGC para identificar los ganglios centinelas es menor en tumores de suelo de boca donde la aparición del fenómeno *shine-through* reduce la calidad de imagen y la probabilidad de detección de los ganglios centinelas. Para este tipo de tumor, la BGC no sería mejor opción que la disección cervical electiva. Nuevos trazadores como  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept que reducen o evitan este artefacto pueden hacer que la BGC sea también la opción alternativa a la disección en estos pacientes.
- La BGC resulta de gran ayuda para estudiar la distribución del patrón de drenaje linfático de forma individualizada, que se ha demostrado altamente variable entre pacientes.
- Se reconoce su carácter invasivo, aunque claramente menor que la cirugía.

- Se acepta que la BGC es una técnica segura. Las principales complicaciones asociadas a la BGC incluyen alteraciones funcionales en hombro y cuello, y en la abducción del brazo. Los eventos adversos son muy poco probables y si ocurren, de escasa gravedad.
- La evidencia generada en los ensayos clínicos aleatorizados ha confirmado que la BGC asocia una morbilidad menor que la cirugía, aunque a largo plazo desaparecen las diferencias entre las alteraciones funcionales ocasionadas por ambos procedimientos.
- Por su efectividad diagnóstica y escasa morbilidad, se considera que la BGC se podría utilizar como alternativa en la práctica clínica a la disección cervical.
- A pesar de que en ocasiones la BGC alcance una sensibilidad moderada, es importante considerar el porcentaje elevado (superior al 70%) de pacientes en los que evita la realización de disecciones cervicales innecesarias.
- Es imprescindible un equipo experimentado para que el diagnóstico sea correcto y la estrecha colaboración entre profesionales multidisciplinares de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas.
- Diversos avances tecnológicos y nuevos trazadores han comenzado a utilizarse con el fin de incrementar la precisión diagnóstica de la BGC en pacientes con OSCC en estadio precoz, especialmente en tumores de suelo de boca.
- En relación a la calidad de vida asociada a la BGC, la literatura encontrada sugiere que este procedimiento presentaría mejores resultados de calidad de vida en comparación a la END, pero no existe una evidencia sólida que permita establecer conclusiones con suficiente rigor científico. Los estudios han identificado múltiples instrumentos de medida de calidad de vida y diferentes criterios de comparación entre grupos.
- La evidencia encontrada sobre el coste-efectividad y coste-utilidad de la BGC en relación a la END es muy escasa. No obstante, los estudios parecen indicar que existiría cierto beneficio en términos económicos en el uso de la BGC para la estadificación los pacientes con OSCC cT1/T2N0.

Para futuras investigaciones,

- Sería aconsejable que el análisis de los resultados se realizara para diferentes subgrupos, dependiendo del sitio de origen del tumor primario, del estadio tumoral T1 vs T2 y considerar la profundidad de invasión de acuerdo a la 8ª edición del sistema de estadificación TNM de la AJCC/UICC y el peor patrón de invasión del tumor. También es necesario tener en cuenta las diferentes pruebas de referencia utilizadas para confirmar los resultados de la BGC.
- Además de las variables de efectividad diagnóstica, deben analizarse otras variables de resultado oncológicas como la supervivencia (los diversos tipos de supervivencia), la morbilidad, la calidad de vida del paciente, las preferencias de los pacientes y el coste-efectividad o coste-utilidad de la BGC.
- Sería necesario disponer de nuevos ensayos clínicos aleatorizados y comparativos entre BGC y disección cervical electiva, que presentaran mayor homogeneidad, con un tamaño muestral mayor y que recogieran información referente a los factores que influyen en la probabilidad de metástasis ganglionares cervicales y en el rendimiento de la BGC, que ofrecieran resultados de morbilidad y calidad de vida.
- Son necesarios más estudios para establecer la importancia clínica de las células tumorales aisladas en los OSCC y su potencial influencia en las estrategias terapéuticas.
- Se necesitan nuevas investigaciones sobre el papel que nuevas técnicas más avanzadas, como la RT-PCR, tendrían en la mejora del estudio de imagen y del análisis histopatológico intraoperatorio y diferido. Sería aconsejable realizar nuevos ensayos clínicos, metodológicamente rigurosos y con un número adecuado de pacientes, que estudien si la aplicación de estos nuevos desarrollos tecnológicos se acompaña de un aumento en la efectividad y seguridad de estos pacientes con OSCC en estadio precoz.

## 7. Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021.
2. Cancer.net. Cáncer oral y orofaríngeo: Estadísticas. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-oral-y-orofarino/estadisticas> 2020.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España, 2020.
4. Cancer) AAJCo. Head and Neck Cancers, Version 1. *J Natl Compr Canc Network.* 2018:1-218.
5. Mupparapu M, and Shanti RM. Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dent Clin North Am.* 2018;62(1):47-58.
6. Vassiliou LV, Acero J, Gulati A, Hölzle F, Hutchison IL, Prabhu S, et al. Management of the clinically N(0) neck in early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). An EACMFS position paper. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020;48(8):711-8.
7. Kerawala C, Roques T, Jeannon JP, and Bisase B. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology.* 2016;130(S2):S83-S9.
8. Oncology NCPGi. Head and Neck Cancers. 2019.
9. Massey C, Dharmarajan A, Bannuru RR, and Rebeiz E. Management of N0 neck in early oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope.* 2019;129(8):E284-E98.
10. Montero PH, and Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):491-508.
11. de Bree R, Takes RP, Shah JP, Hamoir M, Kowalski LP, Robbins KT, et al. Elective neck dissection in oral squamous cell carcinoma: Past, present and future. *Oral oncology.* 2019;90:87-93.
12. Pantvaidya G, Rao K, and D'Cruz A. Management of the neck in oral cancers. *Oral Oncology.* 2020;100.
13. Bhandari K, Wang DC, Li SC, Jiang BH, Guo YX, Koirala U, et al. Primary cN0 lip squamous cell carcinoma and elective neck dissection: Systematic review and meta-analysis. *Head & neck.* 2015;37(9):1392-400.

14. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, and Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head & neck*. 1997;19(1):14-9.
15. Woolgar JA. The topography of cervical lymph node metastases revisited: the histological findings in 526 sides of neck dissection from 439 previously untreated patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2007;36(3):219-25.
16. Donaduzzi LC, De-Conto F, Kuze LS, Rovani G, Flores ME, and Pasqualotti A. Occurrence of contralateral lymph neck node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(3):e209-13.
17. Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, and Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2000;28(6):319-24.
18. Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri IG, and Robertson AG. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2004;11(2):213-8.
19. Weiss MH, Harrison LB, and Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1994;120(7):699-702.
20. Liao LJ, Hsu WL, Wang CT, Lo WC, and Lai MS. Analysis of sentinel node biopsy combined with other diagnostic tools in staging cN0 head and neck cancer: A diagnostic meta-analysis. *Head & neck*. 2016;38(4):628-34.
21. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, Wang CT, and Lai MS. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC cancer*. 2012;12:236.
22. de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol*. 2007;64(2):266-72.
23. Chaturvedi P, Datta S, Arya S, Rangarajan V, Kane SV, Nair D, et al. Prospective study of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology and sentinel node biopsy in the staging of clinically negative T1 and T2 oral cancer. *Head & neck*. 2015;37(10):1504-8.

24. Gallegos-Hernandez JF. [Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of head and neck mucosa]. *Cirugia y cirujanos*. 2006;74(3):167-73.
25. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2008;134(5):536-8.
26. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(6):521-9.
27. Fasunla AJ, Greene BH, Timmesfeld N, Wiegand S, Werner JA, and Sesterhenn AM. A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck. *Oral oncology*. 2011;47(5):320-4.
28. Salazar-Fernandez CI, Gallana-Alvarez S, Perez-Sanchez A, Torres J, Rollan A, Mayorga F, et al. Estudio preliminar del ganglio centinela en el cáncer oral: a propósito de 12 casos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2004;26:155-63.
29. Govers TM, Hannink G, Merkx MA, Takes RP, and Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral oncology*. 2013;49(8):726-32.
30. Alvarez J, Bidaguren A, McGurk M, Diaz-Basterra G, Brunso J, Andikoetxea B, et al. Sentinel node biopsy in relation to survival in floor of the mouth carcinoma. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2014;43(3):269-73.
31. Bessell A, Glenny AM, Furness S, Clarkson JE, Oliver R, Conway DI, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9):CD006205.
32. Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel MW, Brakenhoff RH, van der Waal I, et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head & neck*. 2002;24(3):282-9.
33. Tartaglione G, Stoeckli SJ, De Bree R, Schilling C, Flach GB, Bakholdt V, et al. Sentinel node in oral cancer: The nuclear medicine aspects. A survey from the sentinel European node trial. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016;41(7):534-42.

34. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, and O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer*. 2009;115(7):1489-97.
35. Tam S, Amit M, Zafereo M, Bell D, and Weber RS. Depth of invasion as a predictor of nodal disease and survival in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Head & neck*. 2019;41(1):177-84.
36. Shinn JR, Wood CB, Colazo JM, Harrell FE, Jr., Rohde SL, and Mannion K. Cumulative incidence of neck recurrence with increasing depth of invasion. *Oral oncology*. 2018;87:36-42.
37. Abdul-Razak M, Chung H, Wong E, Palme C, Veness M, Farlow D, et al. Sentinel lymph node biopsy for early oral cancers: Westmead Hospital experience. *ANZ journal of surgery*. 2017;87(1-2):65-9.
38. Li Y, Bai S, Carroll W, Dayan D, Dort JC, Heller K, 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 Neck Pathol*. 2013;7(3):211-23.
39. Ding Z, Xiao T, Huang J, Yuan Y, Ye Q, Xuan M, et al. Elective Neck Dissection Versus Observation in Squamous Cell Carcinoma of Oral Cavity With Clinically N0 Neck: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2019;77(1):184-94.
40. Mizrachi A, Migliacci JC, Montero PH, McBride S, Shah JP, Patel SG, et al. Neck recurrence in clinically node-negative oral cancer: 27-year experience at a single institution. *Oral oncology*. 2018;78:94-101.
41. Cai H, Zhu Y, Wang C, Zhang Y, and Hou J. Neck nodal recurrence and survival of clinical T1-2 N0 oral squamous cell carcinoma in comparison of elective neck dissection versus observation: A meta-analysis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2020;129(4):296-310.
42. Cao Y, Wang T, Yu C, Guo X, Li C, and Li L. Elective Neck Dissection Versus Wait-and-Watch Policy for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma in Early Stage: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Survival Data. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019;77(10):2154-67.
43. Oh LJ, Phan K, Kim SW, Low TH, Gupta R, and Clark JR. Elective neck dissection versus observation for early-stage oral squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*. 2020;105.

44. Hutchison IL, Ridout F, Cheung SMY, Shah N, Hardee P, Surwald C, et al. Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort. *British Journal of Cancer*. 2019;121(10):827-36.
45. Hernando J, Villarreal P, Alvarez-Marcos F, Gallego L, Garcia-Consuegra L, and Junquera L. Comparison of related complications: sentinel node biopsy versus elective neck dissection. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2014;43(11):1307-12.
46. Murer K, Huber GF, Haile SR, and Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head & neck*. 2011;33(9):1260-4.
47. Bluemel C, Rubello D, Colletti PM, de Bree R, and Herrmann K. Sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: current status and unresolved challenges. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(9):1469-80.
48. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Robertson AG, Thompson R, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(9):2459-64.
49. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, Broglie MA, Huber GF, Sorensen JA, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(18):2777-84.
50. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-9.
51. Valdes Olmos RA, Jansen L, Muller SH, Hoefnagel CA, and Nieweg O. [Contribution of nuclear medicine to lymphatic mapping and sentinel node identification in oncology]. *Revista española de medicina nuclear*. 1999;18(2):111-21.
52. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456-66.
53. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(12):1932-47.

54. Lopez-Rodriguez E, Garcia-Gomez FJ, Alvarez-Perez RM, Martinez-Castillo R, Borrego-Dorado I, Fernandez-Ortega P, et al. Role of SPECT-CT in sentinel lymph node biopsy in patients diagnosed with head and neck melanoma. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular*. 2016;35(1):22-8.
55. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, Turner RR, Essner R, Takeuchi H, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg*. 2003;238(4):538-49; discussion 49-50.
56. Vidal-Sicart S, and Valdes Olmos R. Sentinel node mapping for breast cancer: current situation. *Journal of oncology*. 2012;2012:361341.
57. Alex JC, and Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*. 1993;2(3):137-43.
58. Broglie MA, Haerle SK, Huber GF, Haile SR, and Stoeckli SJ. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: impact on survival. *Head & neck*. 2013;35(5):660-6.
59. Stoeckli SJ. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope*. 2007;117(9):1539-51.
60. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steinert HC, MacDonald DG, Wittekind C, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(11):919-24.
61. Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, Bradford CR, Terrell JE, Teknos TN, et al. Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001;127(8):970-4.
62. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, Agrawal A, Smith RB, Nason R, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(8):1395-400.
63. Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, and Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2013;270(7):2115-22.

64. Dimitrios Colevas A, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. 2018;16(5):479.
65. Fenton M, Foote R, Gilbert J, Gillison M, Haddad R, Haughey C, et al. NCCN guidelines version 1.2016. Head and neck cancers. *National Comprehensive Cancer Network*. 2016.
66. Broglie MA, and Stoeckli SJ. Relevance of sentinel node procedures in head and neck squamous cell carcinoma. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So*. 2011;55(5):509-20.
67. Liu M, Wang SJ, Yang X, and Peng H. Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. *PLoS one*. 2017;12(1):e0170322.
68. Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, Ballinger J, Bilde A, Britten AJ, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(11):1915-36.
69. (NICE) NifHaCE. Cancer of the Upper Aerodigestive Tract: Assessment and Management in People Aged 16 and Over. *National Collaborating Centre for Cancer (UK) London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)*. 2016 Feb.
70. Ionna F, Chiesa F, Longo F, Manola M, Villano S, Calabrese L, et al. Prognostic value of sentinel node in oral cancer. *Tumori*. 2002;88(3):S18-9.
71. Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, Bal C, Oyen WJG, Rubello D, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019;46(3):623-37.
72. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, de Bree R, Lai SY, Alvarez J, et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head and Neck*. 2019;41(8):2655-64.
73. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, and Krag DN. Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer. *The quarterly journal of nuclear medicine : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)*. 1997;41(3):251-61.

74. Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT, Chepeha DB, Hall NC, Carroll WR, et al. [(99m)Tc]Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-institutional Trial. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(11):3708-15.
75. Leong SP, Kim J, Ross M, Faries M, Scoggins CR, Metz WL, et al. A phase 2 study of (99m)Tc-tilmanocept in the detection of sentinel lymph nodes in melanoma and breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(4):961-9.
76. (EURADOS) ERDG. Technical Recommendations for Monitoring Individuals for Occupational Intakes of Radionuclides. *Directorate-General for Energy Directorate D - Nuclear Energy, Safety and ITER Unit D3 - Radiation Protection and Nuclear Safety*. 2018;RADIATION PROTECTION N° 188.
77. Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, and Ell PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *European journal of nuclear medicine*. 2000;27(4):377-91.
78. Moncayo VM, Aarsvold JN, and Alazraki NP. Lymphoscintigraphy and sentinel nodes. *J Nucl Med*. 2015;56(6):901-7.
79. Heuveling DA, Flach GB, van Schie A, van Weert S, Karagozoglu KH, Bloemena E, et al. Visualization of the sentinel node in early-stage oral cancer: limited value of late static lymphoscintigraphy. *Nuclear medicine communications*. 2012;33(10):1065-9.
80. van den Berg NS, Brouwer OR, Klop WM, Karakullukcu B, Zuur CL, Tan IB, et al. Concomitant radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity using ICG-(99m)Tc-nanocolloid. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(7):1128-36.
81. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg*. 1998;227(5):645-51; discussion 51-3.
82. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;186(4):423-7.
83. Villarreal Renedo P, García-Rozado A, and Cebrián Carretero JL. Biopsia de los ganglios centinelas cervicales en el carcinoma de células escamosas oral y orofaríngeo. *Protocolos clínicos de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2016;Capítulo 38:523-36.

84. Yokoyama J, Hasegawa Y, Sugasawa M, Shiotani A, Murakami Y, Ohba S, et al. Long term-follow-up multicenter feasibility study of ICG fluorescence-navigated sentinel node biopsy in oral cancer. *Mol Clin Oncol.* 2020;13(4):41.
85. Peng H, Wang SJ, Niu X, Yang X, Chi C, and Zhang G. Sentinel node biopsy using indocyanine green in oral/oropharyngeal cancer. *World journal of surgical oncology.* 2015;13:278.
86. Honda K, Ishiyama K, Suzuki S, Kawasaki Y, Saito H, and Horii A. Sentinel lymph node biopsy using preoperative computed tomographic lymphography and intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in patients with localized tongue cancer. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2019;145(8):735-40.
87. Ishiguro K, Iwai T, Izumi T, Sugiyama S, Baba J, Oguri S, et al. Sentinel lymph node biopsy with preoperative CT lymphography and intraoperative indocyanine green fluorescence imaging for N0 early tongue cancer: A long-term follow-up study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2020;48(3):217-22.
88. Al-Dam A, Precht C, Barbe A, Kohlmeier C, Hanken H, Wikner J, et al. Sensitivity and specificity of sentinel lymph node biopsy in patients with oral squamous cell carcinomas using indocyanine green fluorescence imaging. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 2018;46(8):1379-84.
89. Christensen A, Juhl K, Charabi B, Mortensen J, Kiss K, Kjaer A, et al. Feasibility of Real-Time Near-Infrared Fluorescence Tracer Imaging in Sentinel Node Biopsy for Oral Cavity Cancer Patients. *Annals of surgical oncology.* 2016;23(2):565-72.
90. Meershoek P, van Den NS, Brouwer OR, Teertstra HJ, Lange CAH, Valdés-Olmos RA, et al. Three-dimensional tumor margin demarcation using the hybrid tracer indocyanine green-99mTc-nanocolloid: A proof-of-concept study in tongue cancer patients scheduled for sentinel node biopsy. *Journal of Nuclear Medicine.* 2019;60(6):764-9.
91. Goda H, Nakashiro KI, Oka R, Tanaka H, Wakisaka H, Hato N, et al. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral oncology.* 2012;48(10):958-63.
92. Klingler S, Marchal F, Rauch P, Kenouchi O, Chretien AS, Genin P, et al. Using one-step nucleic acid amplification (OSNA) for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients avoids second surgery and accelerates initiation of adjuvant therapy. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2305-9.

93. Peigne L, Godey F, Le Gallo M, Le Gall F, Fautrel A, Morcet J, et al. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2020;102:104553.
94. Guillen-Paredes MP, Carrasco-Gonzalez L, Chavez-Benito A, and Aguayo-Albasini JL. [Application of the OSNA technique for intraoperative analysis of sentinel lymph node in breast cancer]. *Cir Esp*. 2011;89(4):261-2.
95. Shaw R, Christensen A, Java K, Maddani RE, Liloglou T, Asterios T, et al. Intraoperative Sentinel Lymph Node Evaluation: Implications of Cytokeratin 19 Expression for the Adoption of OSNA in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(12):4042-8.
96. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, and Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer*. 1999;86(12):2668-73.
97. Cadena E, and Sanabria Á. Disección ganglionar de cuello: conceptos actuales. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2011;15(3):145-54.
98. EUnetHTA JA2. The HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessments. [https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/06/HTACoreModel\\_ForRapidREAs4.2-3.pdf](https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/06/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2-3.pdf).
99. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t.; 2016.
100. EUnetHTA JA2. HTA Core Model ® Online User guide. Disponible en: <http://www.eunethta.eu/hta-core-model>. [Acceso: 26/04/2019].
101. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
102. Bowe CM, Shastri M, Gulati A, Norris P, Corrigan A, Barrett AW, et al. Challenges and outcomes in establishing a sentinel lymph node biopsy service for oral squamous cell carcinoma in a regional district specialist hospital. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021;59(2):217-21.
103. den Toom IJ, Boeve K, Lobeek D, Bloemena E, Donswijk ML, de Keizer B, et al. Elective Neck Dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Oral Cavity Cancer Patients: The Dutch Experience. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7).
104. Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, Fakhry N, Dolivet G, Lallemand B, et al. Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4010-8.

105. Seferin MR, Pinto FR, Leite AKN, Dedivitis RA, Kulcsar MAV, Cernea CR, et al. The impact of sentinel lymph node biopsy on the quality of life in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;S1808-8694(20)30236-6.
106. Mallo Magariños M, Suárez Ajuria M, Marichalar Mendía X, Álvarez-Calderón Iglesias Ó, Chamorro Petronacci CM, García García A, et al. Diagnostic yield of sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma T1/T2-N0: systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021.
107. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021.
108. Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, et al. Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers: A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2021;JCO2003637.
109. Broglie MA, Haile SR, and Stoeckli SJ. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(10):2732-8.
110. Crean SJ, Hoffman A, Potts J, and Fardy MJ. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. *Head & neck*. 2003;25(9):758-62.
111. Miura K, Hirakawa H, Uemura H, Yoshimoto S, Shiotani A, Sugasawa M, et al. Sentinel node biopsy for oral cancer: A prospective multicenter Phase II trial. *Auris, nasus, larynx*. 2017;44(3):319-26.
112. Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, et al. Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2011;268(3):429-35.
113. Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y, Hyodo I, Ogawa T, Hanai N, et al. Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients. *Oral oncology*. 2008;44(9):838-43.
114. Chandra P, Dhake S, Shah S, Agrawal A, Purandare N, and Rangarajan V. Comparison of SPECT/CT and planar lympho-scintigraphy in sentinel node biopsies of oral cavity squamous cell carcinomas. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2017;32(2):98-102.

115. Cramer JD, Sridharan S, Ferris RL, Duvvuri U, and Samant S. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Neck Dissection for Stage I to II Oral Cavity Cancer. *The Laryngoscope*. 2019;129(1):162-9.
116. Vigili MG, Rahimi S, Marani C, Natale ME, and Tartaglione G. Radioguided sentinel node biopsy to avoid unnecessary neck dissection in T1-T2N0 oral cavity squamous cell carcinoma: personal experience with same day protocol. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020.
117. Marttila E, Keski-Säntti H, Hagström J, Snäll J, and Wilkman T. Sentinel lymph node biopsies in early stage oral and oropharyngeal carcinoma: a retrospective single-centre experience. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020.
118. Mølstrøm J, Grønne M, Green A, Bakholdt V, and Sørensen JA. Topographical distribution of sentinel nodes and metastases from T1-T2 oral squamous cell carcinomas. *European Journal of Cancer*. 2019;107:86-92.
119. Loree JT, Popat SR, Burke MS, Frustino J, Grewal JS, and Loree TR. Sentinel lymph node biopsy for management of the N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2019;120(2):101-8.
120. Krishnamurthy A, Mittal S, and Ramachandran K. Exploring the role of intraoperative frozen section of the sentinel lymph node in the management of early-staged oral tongue cancers. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2019;34(4):290-4.
121. Hingsammer L, Seier T, Zweifel D, Huber G, Rücker M, Bredell M, et al. Sentinel lymph node biopsy for early stage tongue cancer-a 14-year single-centre experience. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019;48(4):437-42.
122. Riese CGU, Karstadt JA, Schramm A, Guleryuz S, Dressel G, Lorenz KJ, et al. Validity of sentinel node biopsy in early oral and oropharyngeal carcinoma. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2018;46(10):1748-52.
123. Moya-Plana A, Auperin A, Guerlain J, Gorphe P, Casiraghi O, Mamelle G, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: Long-term follow-up and nodal failure analysis. *Oral oncology*. 2018;82:187-94.
124. Holden AM, Sharma D, Schilling C, Gnanasegaran G, Odell EW, Sassoon I, et al. Biopsy of the sentinel lymph node in oral squamous cell carcinoma: analysis of error in 100 consecutive cases. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2018;56(7):615-20.

125. Boeve K, Schepman KP, Schuurin E, Roodenburg JLN, Halmos GB, van Dijk BAC, et al. High sensitivity and negative predictive value of sentinel lymph node biopsy in a retrospective early stage oral cavity cancer cohort in the Northern Netherlands. *Clinical Otolaryngology*. 2018;43(4):1080-7.
126. Goda H, Okamoto M, Nakashiro KI, Hino S, Murase R, and Hamakawa H. Prognostic impact of preoperative serum interleukin-6 levels in patients with early-stage oral squamous cell carcinoma, defined by sentinel node biopsy. *Oncology Letters*. 2017;14(6):7965-9.
127. Stoeckli SJ, Huebner T, Huber GF, and Broglie MA. Technique for reliable sentinel node biopsy in squamous cell carcinomas of the floor of mouth. *Head & neck*. 2016;38(9):1367-72.
128. Sollamo EMJ, Ilmonen SK, Virolainen MS, and Suominen SHH. Sentinel lymph node biopsy in cN0 squamous cell carcinoma of the lip: A retrospective study. *Head & neck*. 2016;38 Suppl 1:E1375-80.
129. Pedersen NJ, Jensen DH, Hedback N, Frendo M, Kiss K, Lelkaitis G, et al. Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: A retrospective single-center study. *Head & neck*. 2016;38 Suppl 1:E1033-40.
130. Hiraki A, Fukuma D, Nagata M, Shiraishi S, Kawahara K, Matsuoka Y, et al. Sentinel lymph node biopsy reduces the incidence of secondary neck metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Molecular and Clinical Oncology*. 2016;5(1):57-60.
131. Sundaram PS, and Subramanyam P. Effectiveness of sentinel lymph node scintigraphy and intraoperative gamma probing with gold standard elective neck dissection in patients with N0 oral squamous cell cancers. *Nuclear medicine communications*. 2019;40(11):1138-47.
132. Rogers SN. Improving quality-of-life questionnaires in head and neck cancer. *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care*. 2016;1(1):61-71.
133. Yuwanati M, Gondivkar S, Sarode SC, Gadbail A, Desai A, Mhaske S, et al. Oral health-related quality of life in oral cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2021;17(8):979-90.
134. Govers TM, Schreuder WH, Klop WMC, Grutters JPC, Rovers MM, Merckx MAW, et al. Quality of life after different procedures for regional control in oral cancer patients: cross-sectional survey. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2016;41(3):228-33.
135. Flach GB, Verdonck-de Leeuw IM, Witte BI, Klop WM, van Es RJ, Schepman KP, et al. Patients' perspective on the impact of sentinel node biopsy in oral cancer treatment. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2016;122(3):279-86.

136. Hernando J, Villarreal P, Alvarez-Marcos F, Garcia-Consuegra L, Gallego L, and Junquera L. Sentinel node biopsy versus elective neck dissection. Which is more cost-effective? A prospective observational study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2016;44(5):550-6.
137. O'Connor R, Pezier T, Schilling C, and McGurk M. The relative cost of sentinel lymph node biopsy in early oral cancer. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2013;41(8):721-7.
138. Govers TM, Takes RP, Baris Karakullukcu M, Hannink G, Merks MAW, Grutters JPC, et al. Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: a modeling study of the cost-effectiveness. *Oral oncology*. 2013;49(8):771-7.
139. van Hooff SR, Leusink FK, Roepman P, Baatenburg de Jong RJ, Speel EJ, van den Brekel MW, et al. Validation of a gene expression signature for assessment of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4104-10.
140. van der Linden N, Flach GB, de Bree R, and Uyl-de Groot CA. Cost-utility of sentinel lymph node biopsy in cT1-T2N0 oral cancer. *Oral oncology*. 2016;53:20-6.
141. Crocetta FM, Botti C, Pernice C, Murri D, Castellucci A, Menichetti M, et al. Sentinel node biopsy versus elective neck dissection in early-stage oral cancer: a systematic review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020.
142. Kim JH, Byeon HK, Kim DH, Kim S-H, Choi EC, and Koh YW. ICG-Guided Sentinel Lymph Node Sampling during Robotic Retroauricular Neck Dissection in cN0 Oral Cancer. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2020;162(3):410-3.
143. Lin R, Yan J, Liu W, Fan T, and Tang L. The predictive value of cervical lymph node metastasis through sentinel lymph node biopsy in patients with oral cancer: A meta-analysis. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2016;12(Supplement):C256-C9.
144. Yang Y, Zhou J, and Wu H. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2017;274(11):3843-52.

145. Kim DH, Kim Y, Kim SW, and Hwang SH. Usefulness of Sentinel Lymph Node Biopsy for Oral Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2021;131(2):E459-e65.
146. Yamauchi K, Kogashiwa Y, Nakamura T, Moro Y, Nagafuji H, and Kohno N. Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy in early head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Head & neck*. 2015;37(1):127-33.
147. Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A, Rodriguez CP, Sher DJ, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(20):1753-74.
148. Koyfman SA, Ismaila N, and Holsinger FC. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2019;15(5):273-8.
149. Garrel R, Poissonnet G, Temam S, Dolivet G, Fakhry N, and de Raucourt D. Review of sentinel node procedure in cN0 head and neck squamous cell carcinomas. Guidelines from the French evaluation cooperative subgroup of GETTEC. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2017;134(2):89-93.
150. Davies I, Boyes H, Wykes J, Ryba F, and Hyde N. How new NICE guidelines will impact service provision in patients treated for early oral cavity squamous cell carcinoma - A ten-year single centre retrospective review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;55(10):e178-e9.
151. Iyizoba-Ebozue Z, Murray LJ, Arunsingh M, Vaidyanathan S, Scarsbrook AF, and Prestwich RJD. Incidence and patterns of retropharyngeal lymph node involvement in oropharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2020;142:92-9.
152. Hirshoren N, and Weinberger JM. Surgical Perspective on Sentinel Node Biopsy for Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;Jco2003300.
153. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
154. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. *Wiley-Blackwell*.
155. Shah JP, and Montero PH. New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *REV MED CLIN CONDE*. 2018;29(4):397-404.

156. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):122-37.
157. den Toom IJ, Janssen LM, van Es RJJ, Karagozoglu KH, de Keizer B, van Weert S, et al. Depth of invasion in patients with early stage oral cancer staged by sentinel node biopsy. *Head and Neck.* 2019;41(7):2100-6.
158. de Bree R, de Keizer B, Civantos FJ, Takes RP, Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, et al. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2020? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020.
159. Flach GB, Bloemena E, Klop WM, van Es RJ, Schepman KP, Hoekstra OS, et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1-T2 staged oral cancer: the Dutch multicenter trial. *Oral oncology.* 2014;50(10):1020-4.
160. den Toom IJ, van Schie A, van Weert S, Karagozoglu KH, Bloemena E, Hoekstra OS, et al. The added value of SPECT-CT for the identification of sentinel lymph nodes in early stage oral cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2017;44(6):998-1004.
161. Flach GB, van Schie A, Witte BI, Olmos RA, Klop WM, Hoekstra OS, et al. Practice variation in defining sentinel lymph nodes on lymphoscintigrams in oral cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2014;41(12):2249-56.
162. Altinyollar H, Berberoglu U, and Celen O. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the lower lip. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2002;28(1):72-4.
163. Frerich B, Forster M, Schiefke F, Wittekind C, Hemprich A, and Sabri O. Sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinomas of the lips and the oral cavity - a single center experience. *Journal of surgical oncology.* 2007;95(2):97-105.
164. Khalil HH, Elaffandi AH, Afifi A, Alsayed Y, Mahboub T, and El-Refaie KM. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) in management of N0 stage T1-T2 lip cancer as a "same day" procedure. *Oral oncology.* 2008;44(6):608-12.
165. Feng Z, Niu LX, Yuan Y, Peng X, and Guo CB. Risk factors and treatment of contralateral neck recurrence for unilateral oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 1482 cases. *Oral oncology.* 2014;50(11):1081-8.
166. den Toom IJ, Boeve K, van Weert S, Bloemena E, Brouwers AH, Hoekstra OS, et al. High rate of unexpected lymphatic drainage patterns and a high accuracy of the sentinel lymph node biopsy in oral cancer after previous neck treatment. *Oral oncology.* 2019;94:68-72.

167. Flach GB, Broglie MA, van Schie A, Bloemena E, Leemans CR, de Bree R, et al. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in the previously treated neck. *Oral oncology*. 2012;48(1):85-9.
168. Barrera JE, Miller ME, Said S, Jafek BW, Campana JP, and Shroyer KR. Detection of occult cervical micrometastases in patients with head and neck squamous cell cancer. *The Laryngoscope*. 2003;113(5):892-6.
169. Rinaldo A, Devaney KO, and Ferlito A. Immunohistochemical studies in the identification of lymph node micrometastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 2004;66(1):38-41.
170. Yoshida K, Kashima K, Suenaga S, Nomi N, Shuto J, and Suzuki M. Immunohistochemical detection of cervical lymph node micrometastases from T2N0 tongue cancer. *Acta oto-laryngologica*. 2005;125(6):654-8.
171. Stoeckli SJ, and Broglie MA. Sentinel node biopsy for early oral carcinoma. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2012;20(2):103-8.
172. Melkane AE, Mamelle G, Wycisk G, Temam S, Janot F, Casiraghi O, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: a 10-year experience. *The Laryngoscope*. 2012;122(8):1782-8.
173. Vorburger MS, Broglie MA, Soltermann A, Haerle SK, Haile SR, Huber GF, et al. Validity of frozen section in sentinel lymph node biopsy for the staging in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2012;106(7):816-9.
174. Matsuzuka T, Takahashi K, Kawakita D, Kohno N, Nagafuji H, Yamauchi K, et al. Intraoperative molecular assessment for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(12):3865-70.
175. Peigné L, Godey F, Le Gallo M, Le Gall F, Fautrel A, Morcet J, et al. One-step nucleic acid amplification for detecting lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2020;102:104553.
176. Shaw R, Christensen A, Java K, Maddani RE, Liloglou T, Asterios T, et al. Intraoperative Sentinel Lymph Node Evaluation: Implications of Cytokeratin 19 Expression for the Adoption of OSNA in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(12):4042-8.
177. Ferris RL, Xi L, Seethala RR, Chan J, Desai S, Hoch B, et al. Intraoperative qRT-PCR for Detection of Lymph Node Metastasis in Head and Neck Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(7):1858-66.

178. Hayry V, Kagedal A, Hjalmarsson E, Neves da Silva PF, Drakskog C, Margolin G, et al. Rapid nodal staging of head and neck cancer surgical specimens with flow cytometric analysis. *Br J Cancer*. 2018;118(3):421-7.
179. Atula T, Hunter KD, Cooper LA, Shoaib T, Ross GL, and Soutar DS. Micrometastases and isolated tumour cells in sentinel lymph nodes in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009;35(5):532-8.
180. Sloan P. Head and neck sentinel lymph node biopsy: current state of the art. *Head and neck pathology*. 2009;3(3):231-7.
181. Córdoba A, Ederria M, Amat I, Beloqui R, Miranda C, Zozaya E, et al. Ganglio centinela en cáncer de mama: Estudio histológico de 67 casos. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2004;27:191-200.
182. Vázquez JH. Estudio comparativo entre la disección cervical supraomohioidea y la biopsia de los ganglios centinela en estadios T1-T2 del carcinoma oral de células escamosas. *Tesis Doctoral*, 2013.
183. Hamad AF, Alkureishi LW, and Shoaib T. Sentinel node biopsy in floor of mouth cancers: the need to clear level I. *BMJ Case Rep*. 2009;2009.
184. Den Toom IJ, Heuveling DA, Flach GB, van Weert S, Karagozoglu KH, van Schie A, et al. Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer: the VU University Medical Center experience. *Head & neck*. 2015;37(4):573-8.
185. Marcinow AM, Hall N, Byrum E, Teknos TN, Old MO, and Agrawal A. Use of a novel receptor-targeted (CD206) radiotracer, <sup>99m</sup>Tc-tilmanocept, and SPECT/CT for sentinel lymph node detection in oral cavity squamous cell carcinoma: initial institutional report in an ongoing phase 3 study. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2013;139(9):895-902.
186. Borbon-Arce M, Brouwer OR, van den Berg NS, Matheron H, Klop WM, Balm AJ, et al. An innovative multimodality approach for sentinel node mapping and biopsy in head and neck malignancies. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular*. 2014;33(5):274-9.
187. de Bree R, and de Keizer B. Comparison of different diagnostic approaches in the management of the clinically negative neck in early oral cancer patients. *Cancer*. 2021.
188. de Bree R, and Hoekstra OS. The potential of FDG-PET in the detection of occult lymph node metastasis: importance of patient selection and reference standard. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2013;270(8):2173-4.

189. Schilling C, Gnanségaran G, Thavaraj S, and McGurk M. Intraoperative sentinel node imaging versus SPECT/CT in oral cancer - A blinded comparison. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44(12):1901-7.
190. Mahieu R, de Maar JS, Nieuwenhuis ER, Deckers R, Moonen C, Alic L, et al. New Developments in Imaging for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10).
191. Sieira-Gil R, Paredes P, Marti-Pages C, Ferrer-Fuertes A, Garcia-Diez E, Cho-Lee GY, et al. SPECT-CT and intraoperative portable gamma-camera detection protocol for sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2015;43(10):2205-13.
192. Heuveling DA, van Schie A, Vugts DJ, Hendrikse NH, Yaqub M, Hoekstra OS, et al. Pilot study on the feasibility of PET/CT lymphoscintigraphy with 89Zr-nanocolloidal albumin for sentinel node identification in oral cancer patients. *J Nucl Med*. 2013;54(4):585-9.
193. Heuveling DA, Karagozoglu KH, Van Lingen A, Hoekstra OS, Van Dongen G, and De Bree R. Feasibility of intraoperative detection of sentinel lymph nodes with 89-zirconium-labelled nanocolloidal albumin PET-CT and a handheld high-energy gamma probe. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):15.
194. Mahieu R, Krijger GC, Ververs FFT, de Roos R, de Bree R, and de Keizer B. [(68)Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymphoscintigraphy: a novel technique for sentinel lymph node imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(4):963-5.
195. Schiefke F, Akdemir M, Weber A, Akdemir D, Singer S, and Frerich B. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head & neck*. 2009;31(4):503-12.
196. Park SH, Esquenazi Y, Kline DG, and Kim DH. Surgical outcomes of 156 spinal accessory nerve injuries caused by lymph node biopsy procedures. *J Neurosurg Spine*. 2015;23(4):518-25.
197. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, and Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;203(6):865-77.
198. Sawant SS, Dongre H, Ahire C, Sharma S, Kannan S, Mahadik S, et al. A nomogram for predicting the risk of neck node metastasis in pathologically node-negative oral cavity carcinoma. *Oral diseases*. 2017;23(8):1087-98.
199. Burrah R, James K, and Poonawala S. Evaluation of Radiation Exposure During Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Retrospective Study. *World journal of surgery*. 2019;43(9):2250-3.

200. Law M, Chow LW, Kwong A, and Lam CK. Sentinel lymph node technique for breast cancer: radiation safety issues. *Seminars in oncology*. 2004;31(3):298-303.
201. Hernando J, Aguirre P, Aguilar-Salvatierra A, Leizaola-Cardesa IO, Bidaguren A, and Gómez-Moreno G. Magnetic detection of sentinel nodes in oral squamous cell carcinoma by means of superparamagnetic iron oxide contrast. *Journal of Surgical Oncology*. 2020;121(2):244-8.
202. McDonald C, Lowe D, Bekiroglu F, Schache A, Shaw R, and Rogers SN. Health-related quality of life in patients with T1N0 oral squamous cell carcinoma: selective neck dissection compared with wait and watch surveillance. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2019;57(7):649-54.
203. Kosuda S, Kusano S, Kohno N, Ohno Y, Tanabe T, Kitahara S, et al. Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(10):1105-9.
204. de Kerangal Q, Kapso R, Moriniere S, Laure B, Bonastre J, and Moya-Plana A. Sentinel lymph node biopsy versus selective neck dissection in patients with early oral squamous cell carcinoma: A cost analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2021.
205. Terenzi V, Follacchio GA, Cassoni A, Monteleone F, Nocini R, and Valentini V. Why SLNB procedure is not currently used in early stage oral squamous cell carcinoma? *Oral Oncology*. 2020.
206. Sugiyama S, Iwai T, Izumi T, Baba J, Oguri S, Hirota M, et al. Sentinel lymph node mapping of clinically N0 early oral cancer: a diagnostic pitfall on CT lymphography. *Oral Radiology*. 2020.
207. Sugiyama S, Iwai T, Izumi T, Ishiguro K, Baba J, Oguri S, et al. CT lymphography for sentinel lymph node mapping of clinically N0 early oral cancer. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2019;19(1):72.
208. De Bree R, Dankbaar JW, and De Keizer B. New developments in sentinel lymph node biopsy procedure in localized oral cancer. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2019;145(8):741-2.
209. Wong T, and Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J*. 2018;63 Suppl 1:S91-S9.
210. Jayaraj R, Shetty S, Kumaraswamy C, Raymond G, Ram MR, Govind SK, et al. Clinical validity and conceptual interpretation of systematic review and meta-analysis on elective neck dissection (END) versus observation for early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Oral Oncology*. 2020.

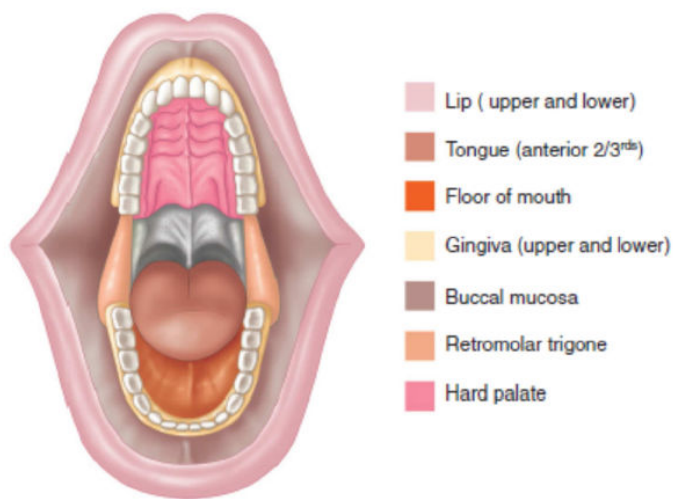
211. Heuveling DA, Karagozoglu KH, Van Lingen A, Hoekstra OS, Van Dongen GAMS, and De Bree R. Feasibility of intraoperative detection of sentinel lymph nodes with 89-zirconium-labelled nanocolloidal albumin PET-CT and a handheld high-energy gamma probe. *EJNMMI Research*. 2018;8.
212. Lazutkin A, Eliashar R, Abu-Tair J, Weinberger JM, and Hirshoren N. The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *The American surgeon*. 2019;85(11):e549-e52.
213. Sagheb K, Sagheb K, Rahimi-Nedjat R, Taylor K, Al-Nawas B, and Walter C. Sentinel lymph node biopsy in T1/T2 squamous cell carcinomas of the tongue: A prospective study. *Oncology Letters*. 2016;11(1):600-4.
214. Kågedal Å, Margolin G, Held C, da Silva PFN, Piersiala K, Munck-Wikland E, et al. A novel sentinel lymph node approach in oral squamous cell carcinoma. *Current pharmaceutical design*. 2020.
215. Rathod R, Bakshi J, Panda NK, Verma R, Bhattacharya A, and Bal A. Can sentinel lymph node biopsy predict various levels of echelon nodes in oral cancers? *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2020;24(2):E51-E7.
216. Kulcsar MAV, Canovas NS, Araujo-Neto VJF, Kim JDU, and Cernea CR. New method of sentinel lymph node biopsy in transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2018;73:e550s.
217. Romer CAE, Broglie Daepfen MA, Mueller M, Huber GF, Guesewell S, and Stoeckli SJ. Long-term speech and swallowing function after primary resection and sentinel node biopsy for early oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2019;89:127-32.
218. Graboyes EM, Gross J, Kallogjeri D, Piccirillo JF, Al-Gilani M, Stadler ME, et al. Association of Compliance With Process-Related Quality Metrics and Improved Survival in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2016;142(5):430-7.
219. Noorlag R, van Es RJJ, de Bree R, and Willems SM. Cytokeratin 19 expression in early oral squamous cell carcinoma and their metastasis: Inadequate biomarker for one-step nucleic acid amplification implementation in sentinel lymph node biopsy procedure. *Head & neck*. 2017;39(9):1864-8.
220. Loxha MP, Stubljarić D, Jukić T, and Rusinovci S. Detection of occult metastases in patients with T1 and T2 stage lower lip squamous cell carcinomas after positive lymphoscintigraphy. *Diagnostics*. 2020;10(2).
221. Kohler HF, and Kowalski LP. A decision analysis model for elective neck dissection in patients with cT1-2 cN0 oral squamous cell carcinoma. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2019;39(6):374-80.

222. Acevedo JR, Fero KE, Wilson BR, Coffey C, and Murphy JD. Cost-effectiveness analysis of elective neck dissection in patients with clinically node negative oral cavity cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34.
223. Carlson RW, Scavone JL, Koh WJ, McClure JS, Greer BE, Kumar R, et al. NCCN Framework for Resource Stratification: A Framework for Providing and Improving Global Quality Oncology Care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(8):961-9.
224. Buckle T, KleinJan GH, Engelen T, van den Berg NS, DeRuiter MC, van der Heide U, et al. Diffusion-weighted-preparation (D-prep) MRI as a future extension of SPECT/CT based surgical planning for sentinel node procedures in the head and neck area? *Oral oncology*. 2016;60:48-54.
225. Shivakumar K, Vipin G, Suraj M, Rajaram BV, Rakesh R, Anuradha A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in N0 Neck for Squamous Cell Carcinoma of Oral Cavity: a Prospective Study. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2016;7(4):375-9.
226. Vishnoi JR, Kumar V, Gupta S, Chaturvedi A, Misra S, Akhtar N, et al. Outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage squamous cell carcinoma of the oral cavity with methylene blue dye alone: a prospective validation study. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2019;57(8):755-9.
227. KleinJan GH, van Werkhoven E, van den Berg NS, Karakullukcu MB, Zijlmans HJMAA, van der Hage JA, et al. The best of both worlds: a hybrid approach for optimal pre- and intraoperative identification of sentinel lymph nodes. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(11):1915-25.
228. Sharma D, Koshy G, Grover S, and Sharma B. Sentinel Lymph Node Biopsy: A new approach in the management of head and neck cancers. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2017;17(1):e3-e10.
229. Schilling C, Shaw R, Schache A, McMahon J, Chegini S, Kerawala C, et al. Sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma. Where are we now? *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2017;55(8):757-62.
230. Mehta V, and Nathan CA. What is the role of sentinel lymph node biopsy in early-stage oral cavity carcinoma? *Laryngoscope*. 2016;126(1):9-10.
231. Nct. Comparing an Alternative Surgical Procedure, Sentinel Lymph Node (SLN) Biopsy, With Standard Neck Dissection for Patients With Early-Stage Oral Cavity Cancer. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04333537> 2020.
232. Matsuzuka T, Suzuki M, Nakaegawa Y, Kobayashi T, Kawase T, and Muroso S. Management of the neck in cases of early oral cancer. *Japanese Journal of Head and Neck Cancer*. 2017;43(3):328-32.

## 8. Anexos

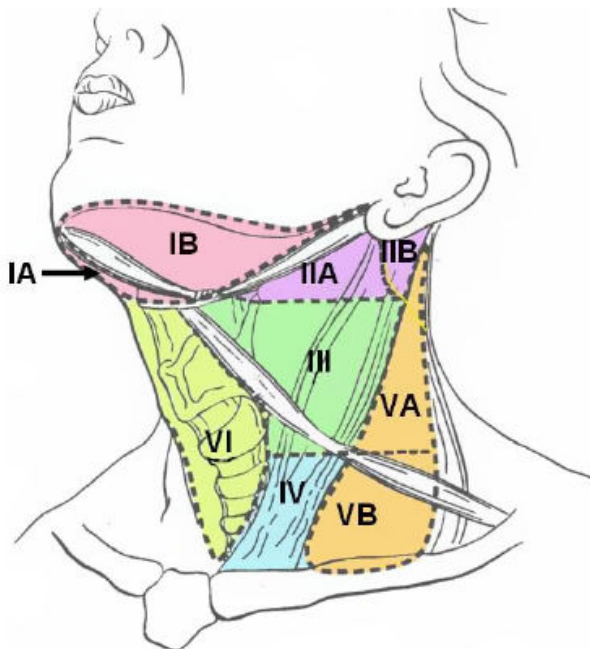
### Anexo I. Anatomía de cavidad oral y ganglios cervicales.

Figura 8. Cavidad oral. Anatomía.



Tomada de Montero y Patel (10).

Figura 9. Clasificación de los ganglios cervicales.



Tomado de Wong y cols (209).

## Anexo II. Estrategias de búsqueda.

### Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to July 06, 2020>

1. Mouth Neoplasms/ (34871)
2. Gingival Neoplasms/ (2375)
3. Lip Neoplasms/ (4188)
4. Palatal Neoplasms/ (3001)
5. Tongue Neoplasms/ (10038)
6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (50738)
7. (oral adj4 (cancer or carcinoma or tumour or tumor or neoplasm)).ti,ab,kw. (30548)
8. (intraoral adj3 (cancer or carcinoma or tumour or tumor or neoplasm)).ti,ab,kw. (373)
9. (mouth adj4 (cancer or carcinoma or tumor or tumour or neoplasm)).ti,ab,kw. (1303)
10. (gingival adj3 (cancer or carcinoma or tumor or tumour or neoplasm)).ti,ab,kw. (448)
11. (tongue adj3 (cancer or carcinoma or tumor or tumour or neoplasm)).ti,ab,kw. (5046)
12. (lingual adj3 (tumor or tumour)).ti,ab,kw. (65)
13. (lip adj4 (cancer or carcinoma or tumor or tumour or neoplasm)).ti,ab,kw. (1835)
14. (buccal adj3 (cancer or carcinoma or tumor or tumour or neoplasm)).ti,ab,kw. (736)
15. 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (41686)
16. 8 or 19 (68443)
17. Sentinel Lymph Node Biopsy/ (11118)
18. (Sentinel adj4 Lymph adj4 Node adj4 Biops\*).ti,ab,kw. (5911)
19. Sentinel adj3 node adj3 biops\*).ti,ab,kw. (8274)
20. (elective adj3 neck adj3 dissection).ti,ab,kw. (789)
21. wait adj2 see).ti,ab,kw. (1464)
22. wait-and-see.ti,ab,kw. (1473)
23. (watchful adj2 waiting).ti,ab,kw. (2596)
24. 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25(18410)
25. 18 and 26 (737)
26. limit 27 to (humans and yr="2016 -Current ") (133)

### EMBASE (Fecha de realización de la búsqueda: 6 de julio de 2020)

#25	#15 AND #23 AND [humans]/lim AND [2016-2020]/py	358
#24	#15 AND #23	1259
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	27128
#22	(watchful NEAR/2 waiting):ti,ab,kw	4199
#21	'wait and see':ti,ab,kw	2011
#20	(wait NEAR/2 see):ti,ab,kw	2124
#19	(elective NEAR/3 neck NEAR/3 dissection):ti,ab,kw	1113
#18	(sentinel NEAR/3 node NEAR/3 biops*):ti,ab,kw	14075
#17	(sentinel NEAR/4 lymph NEAR/4 node NEAR/4 biops*):ti,ab,kw	10105

<b>EMBASE (Fecha de realización de la búsqueda: 6 de julio de 2020)</b>		
#16	'sentinel lymph node biopsy'/exp	16150
#15	#5 OR #14	343559
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	49717
#13	(buccal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)):ti,ab,kw	1053
#12	(lip NEAR/4 (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)):ti,ab,kw	2581
#11	(lingual NEAR/3 (tumor OR tumour)):ti,ab,kw	88
#10	(tongue NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)):ti,ab,kw	6801
#9	(gingival NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)):ti,ab,kw	574
#8	(mouth NEAR/4 (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)):ti,ab,kw	1748
#7	(intraoral NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm)):ti,ab,kw	474
#6	(oral NEAR/4 (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm)):ti,ab,kw	40097
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	130927
#4	'tongue tumor'/exp	12734
#3	'lip tumor'/exp	4682
#2	'gingiva tumor'/exp	1887
#1	'mouth tumor'/exp	126338
<b>Cochrane Library (Fecha realización de la búsqueda: 6 de julio de 2020)</b>		
#1	MeSH descriptor: [Mouth Neoplasms] explode all trees	592
#2	MeSH descriptor: [Gingival Neoplasms] explode all trees	4
#3	MeSH descriptor: [Lip Neoplasms] explode all trees	26
#4	MeSH descriptor: [Palatal Neoplasms] explode all trees	1
#5	MeSH descriptor: [Tongue Neoplasms] explode all trees	60
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 #5	592
#7	(oral NEAR/4 (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm)):ti,ab,kw	2159
#8	(intraoral NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm)): ti,ab,kw	5
#9	(mouth NEAR/4 (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)): ti,ab,kw	496

<b>EMBASE (Fecha de realización de la búsqueda: 6 de julio de 2020)</b>		
#10	(gingival NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)): ti,ab,kw	6
#11	(tongue NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)): ti,ab,kw	128
#12	(lingual NEAR/3 (tumor OR tumour)): ti,ab,kw	1
#13	(lip NEAR/4 (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)): ti,ab,kw	49
#14	(buccal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour OR neoplasm)): ti,ab,kw	32
#15	#7 OR #8 #9 OR #10 #11 OR #12 OR #13 OR #14	2220
#16	#6 OR #15	2536
#17	MeSH descriptor: [Sentinel Lymph Node Biopsy] explode all trees	269
#18	(sentinel NEAR/4 lymph NEAR/4 node NEAR/4 biops*): ti,ab,kw	766
#19	(sentinel NEAR/3 node NEAR/3 biops*): ti,ab,kw	953
#20	(elective NEAR/3 neck NEAR/3 dissection): ti,ab,kw	48
#21	(wait NEAR/2 see): ti,ab,kw	210
#22	'wait and see': ti,ab,kw	431
#23	(watchful NEAR/2 waiting): ti,ab,kw	818
#24	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	2208
#25	#16 AND #24 with Cochrane Library publication date Between Sep 2016 and Jul 2020	30

## Anexo III. Estudios excluidos.

<b>Artículos</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
De Bree y cols (208), Jayaraj y cols (210), Terenzi y cols (205).	Son cartas al editor.
Meershoek y cols (90), Heuveling y cols (211), Lazutkin y cols (212), Sagheb y cols (213), Kagedal y cols (214), Rathod y cols (215), Kulcsar y cols (216).	N <25.
Schilling y cols (189), Den Toom y cols (160), Christensen y cols (89), Romer y cols (217).	No aportan datos de efectividad diagnóstica de la BGC ni otros resultados de supervivencia, seguridad o calidad de vida.
Graboyes y cols (218), Noorlag y cols (219), Loxha y cols (220), Kohler y cols (221), Shaw y cols (176), McDonald y cols (202), Acevedo y cols (222), Carlson y cols (223).	No se refieren a BGC.
Hernando (201), Buckle y cols (224), Ishiguro y cols (87), Honda y cols (86) Sugiyama y cols (206), Sugiyama y cols (207), Shivakumar y cols (225), Vishnoi y cols (226).	Se emplean otras técnicas para detección del GC diferentes a la linfogammagrafía como linfografía por CT o por RM, o sólo se utiliza tinta azul.
Den Toom y cols (166).	Se aplica la BGC en pacientes ya tratados.
KleinJan y cols (227).	Se aplica la BGC a pacientes con diferentes tumores pero no es posible separar los resultados referidos a los OSCC.
Sharma y cols (228), Schilling y cols (229), Mehta y cols (230).	Son de revisiones narrativas.
Davies y cols (150).	Es un abstract de congreso.
Un ensayo clínico (231).	Es el protocolo de un ensayo clínico.
Matsuzuka y cols (232).	No se pudo conseguir el artículo a texto completo.
Al-Dam y cols (88).	No está publicado todavía, sólo aceptado.

## Anexo IV. Tablas de extracción de datos de los estudios incluidos.

<b>Tabla 12. Características de los artículos de efectividad incluidos. Extracción de datos y resultados.</b>	
<b>Estudio</b>	<b>Bowe y cols (102), 2021.</b>
País, Región.	UK.
Objetivo	Estudiar los resultados de la BGC en cáncer oral e identificar áreas de mejora en este procedimiento.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Unicéntrico (hospital regional). Inclusión prospectiva de pacientes. Análisis retrospectivo.
Periodo de estudio	Septiembre de 2016 a diciembre de 2019.
Tiempo de seguimiento	Tiempo medio de seguimiento de 19 (6-42) meses. 14 pacientes, seguimiento de más de 24 meses.
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	46 pacientes (10 para validación).
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	OSCC de cavidad oral cT1/T2N0, sin otros tumores primarios simultáneos, con un periodo de seguimiento de al menos 6 meses y tras firma de consentimiento informado. Estadificación clínica del cuello mediante palpación, ecografía, CT de contraste y alta resolución y/o RM de contraste.
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	22 hombres y 24 mujeres. Edad mediana 62 años (rango, 35-91). 41 eran cT1 y 6 cT2, de acuerdo a la 8ª edición del sistema AJCC/ UICC. Localización: lengua (n=32), FOM (n=10) y otras (n=4). El tumor primario estaba situado en la línea media en 6 pacientes y claramente lateralizado en 41. Estos últimos presentaban drenaje ipsilateral en 28 casos, bilateral en 12 y sólo contralateral en 1 caso.

Estudio	Bowe y cols (102), 2021.
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
<p>Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.</p>	<p>Protocolo de 2 días (el hospital carece de servicio de medicina nuclear). Los cirujanos se desplazan al centro de medicina nuclear tras la inyección del radiotrazador para visualizar el estudio y discutir con el radiólogo las imágenes. Inyección peritumoral del trazador de coloide marcado con <sup>99m</sup>Tc, seguido de linfogramagrafía dinámica y luego SPECT/CT. También inyección peritumoral de tinta azul (<i>Patent Blue V</i>, <i>Guerbet</i>) intraoperatoria. Detección intraoperatoria dual de los GCs por sonda gamma detectora y captación de la tinta azul. Estudio SSS, IHQ con pan-citoqueratina AE1/AE3 e histopatológico. Se realizaron 47 procedimientos de BGC en los 46 pacientes.</p>
<b>Test de referencia</b>	
	<p>Si GC positivo a metástasis se procedía a ND de niveles I-IV y si eran negativos, observación con seguimiento ecográfico cada 3 meses durante los primeros 18 meses.</p>
<b>Resultados</b>	
<p>De efectividad diagnóstica.</p>	<p>Se confirmaron 38 pT1, 7 pT2 y 2 pT3. DOI medio de 4 (0,9-12). En los GCs positivos, la DOI media fue de 5,3 (rango, 1,4-12) y en los GCs negativos, la DOI media fue de 3,1 (rango, 0,9-10,5).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El estudio histopatológico cambió el estadio tumoral T: de los 41 cT1, 34 fueron pT1, en 6 se incrementó a pT2 y 1 a pT3. Y de los 6 cT2, 4 fueron pT2, 1 pasó a pT1 y 1 a pT3.</li> <li>• El VPP para la estadificación clínica fue de 81% (38/47).</li> <li>• La linfogramagrafía pre-operatoria y el estudio intraoperatorio detectaron GCs en el 100% de los pacientes.</li> <li>• En total se resecaron 154 GCs en los 46 pacientes. Número medio de GCs por paciente fue de 3,3 (1-8). El tamaño medio de los GCs extraídos fue de 10,9 (5-29 mm); el de los GCs positivos fue de 15,7 (6-29) mm, mientras que el de los GCs negativos fue de 13,2 (7-20) mm, p=0,036.</li> <li>• 17 pacientes presentaron metástasis ocultas en cuello. Los 17 fueron tratados con ND. En 15 no se encontraron otros GCs afectados; 2 tenían ganglios no-centinelas positivos, uno en el mismo nivel que el ganglio positivo y otro en un nivel adyacente.</li> <li>• 24 (16%) de los 154 ganglios extraídos fueron positivos.</li> </ul> <p>Histopatológicamente se confirmaron metástasis en 12 GC positivos (en 8 pacientes), ITCs en 10 (en 8 pacientes) y micrometástasis en 2 (en 2 pacientes), y 1 paciente presentaba ITCs y metástasis. En 2 pacientes se encontró afectación extranodal. En los 8 pacientes con ITCs, no se encontraron ganglios positivos tras la ND. Entre los 10 pacientes con macro o micrometástasis, 2 presentaron otros ganglios positivos en la ND.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Bowe y cols (102), 2021.</b>
	<p>DOI media de 4. En los que fueron BGC negativa, la DOI fue de 3,1 (rango, 0,9-10,5) y en los que fueron BGC positiva, la DOI media fue de 5,3 (rango, 1,4-12). Esta diferencia de DOI fue significativa, <math>p=0,007</math>. Por tanto, existe un mayor riesgo de GC positivo entre los pacientes con tumores con DOI alto.</p> <p>Un total de 31 tumores tenían una DOI &lt;4 mm y de ellos, 9 presentaron GCs positivos.</p> <p>Un total de 14 tumores tenían una DOI entre 4-10 mm y de ellos, 7 tenían GCs positivos.</p> <p>2 pacientes tenían tumores con DOI &gt;10 mm y de ellos, 1 tenía GCs positivos.</p> <p>Todos los pacientes siguen vivos, ninguno ha presentado recurrencia local ni metástasis regionales. Sólo 1 paciente ha desarrollado un segundo tumor primario.</p> <p>Por tanto la tasa de FN es 0, Se=100% y VPN=100%.</p>
De seguridad.	Complicaciones de la BGC fueron sangrado en 2 pacientes. La única complicación de la ND fue fuga de quilo en 1 paciente.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	Los autores respaldan el uso de la BGC dada la alta Se y alto VPN. La BGC estadifica de manera correcta la afectación o no del cuello. Se requiere una estrecha colaboración entre diferentes especialidades médicas (cirujanos, médicos nucleares, patólogos).
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	No se menciona si el estudio recibió algún tipo de financiación.

<b>Estudio</b>	<b>Den Toom y cols (103), 2020.</b>
País, Región.	Países Bajos.
Objetivo	Presentar la precisión diagnóstica para estadificación de tumores OSCC cN0 y tasas de supervivencia de la BGC y END.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Análisis retrospectivo de dos cohortes. Multicéntrico.
Periodo de estudio	Para la cohorte END, de 1990 a 2015, para la de BGC entre 2007 y 2018.
Tiempo de seguimiento	Para la cohorte END, 4,5 (IQR, 2,5-7,3) años, para la de BGC 2,2 (IQR, 1,0-4,1) años.

<b>Estudio</b>	<b>Den Toom y cols (103), 2020.</b>
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	488 (56%) BGC y 390 (44%) END.
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	<p>Cohorte I de BGC: 250 hombres y 237 mujeres Edad mediana de 63 (IQR, 55-69) 335 cT1 y 153 cT2 Localización: lengua (n=302), FOM (n=131), otros (n=55).</p> <p>Cohorte II de END: 212 hombres y 178 mujeres Edad mediana de 62 (IQR, 53-70) 136 cT1 y 254 cT2 Localización: lengua (n=196), FOM (n=133), otros (n=61). Mayor porcentaje de casos pT2 en la cohorte de END (51% vs 23%, p&lt;0,001). Mayor porcentaje de tumores de FOM (34% vs 27%) y de lengua (50% vs 62%) en la cohorte de END (p=0,007).</p>
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	<p>Inyección peritumoral de nanocoloide marcado con <sup>99m</sup>Tc. Linfogammagrafía planar, dinámica y estática, incluyendo SPECT/CT. Protocolo de 1 o 2 días. Detección intraoperatoria con sonda gamma detectora manual y extirpación de los GCs. Análisis por SSS con H&amp;E y citoqueratinas. Se utilizó la 7ª edición del sistema de clasificación TNM.</p>
<b>Test de referencia</b>	
	<p>Para aquellos con BGC negativa, el test de referencia fue la observación y seguimiento estricto, mientras que si la BGC era positiva se sometían a ND y/o RT. END se realizó en 4 de los 5 centros. Era la opción recomendada cuando DOI &gt;4 mm. En 2 centros, en el GC o en los 2 ganglios más sospechosos se realizaba análisis de cortes congelados intraoperatorio durante la END y si se encontraban metástasis, la END se convertía en MRND terapéutica, mientras que si eran negativos, sólo se realizaba END de niveles I-III con análisis posoperatorio utilizando la tinción con H&amp;E sobre tejido FFPE.</p>
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Similar Se de 84% vs 81% (p=0,612) de END vs BGC, y similar VPN 93% para ambas (p=1,000).

Estudio	Den Toom y cols (103), 2020.
	<p>Se de la BGC para detectar los pT2 de 88% vs 76% frente a los pT1 pero no fue una diferencia significativa. Sí presentó mayor Se la END para detectar los pT2 (90% vs 70%, p=0,010). Los VPNs no fueron diferentes para pT1 o pT2.</p> <p>Para tumores de FOM, la BGC fue menos sensible (63% vs 92%, p=0,006) y la VPN fue similar entre ambos (90% vs 97%, p=0,057). No se encontraron diferencias entre BGC y END en otros tumores.</p> <p>DSS fue significativamente mayor para los pT1 del grupo de BGC en comparación a los pT1 tratados con END (96% vs 90%, p=0,008) y para los pT2 (90% vs 86%, p&lt;0,001).</p> <p>Los pacientes con tumores de FOM en los que se había realizado BGC presentaron mayor DSS en comparación a los tratados con END (98% vs 87%, p=0,021).</p> <p>Los VN de BGC y END presentaron una DSS significativamente mayor que los demás casos.</p> <p>No se encontraron diferencias en la RFS regional entre BGC y END entre los T1 y T2, pero sí entre los pacientes con tumores de FOM que presentaron una RFS regional significativamente menor en los tratados con BGC vs END (88% vs 97%, p=0,008).</p> <p>BGC fue positiva en 22% (107 de 488 pacientes). Se detectaron ITCs en 15 pacientes (14%), micrometástasis en 31 pacientes (29%) y macrometástasis en 61 pacientes (57%). De los BGC positivos, se hizo ND selectiva en 86% (92 de 107), 5 pacientes rechazaron otro tratamiento y 10 se sometieron a RT.</p> <p>Con la ND se detectaron metástasis en otros ganglios no-centinelas en 21% de pacientes (19 de 92), de los que la mayoría (17 de 19, 90%) tenían macrometástasis en el GC. Si el GC tenía ITCs o micrometástasis, el riesgo de presentar otras metástasis adicionales era muy bajo (8%, 1 de 13, vs 4%, 1 de 27) en comparación a cuando presentaban macrometástasis (33%, 17 de 52), p=0,005.</p> <p>La DSS según el tamaño de las metástasis no alcanzó diferencias significativas.</p> <p>Se encontró una diferencia significativa en el porcentaje de fallecidos entre las dos cohortes:  Fallecidos en cohorte de BGC: 52 (18 por la enfermedad).  Fallecidos en cohorte de END: 140 (25 por la enfermedad).</p>
De seguridad.	
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	<p>La BGC es tan precisa como la END para detectar afectación ganglionar metastásica en cáncer oral, excepto en tumores de FOM donde la BGC tiene peores resultados.</p> <p>La BGC presenta mejores tasas de supervivencia en comparación a la END.</p>
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

<b>Estudio</b>	<b>Marttila y cols (117), 2020.</b>
País, Región.	Helsinki, Finlandia.
Objetivo	Informar sobre los resultados del uso de la BGC durante un periodo de 10 años en pacientes de los departamentos de ORL y cirugías de cabeza y cuello y maxilofacial.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio retrospectivo de una serie consecutiva de pacientes con carcinoma oral (n=67) o de orofaringe (n=3) en estadios precoces.
Periodo de estudio	Mayo de 2008 a noviembre de 2017.
Tiempo de seguimiento	Los pacientes se siguieron durante 5 años. Tiempo medio de 54 meses (rango, 14-127).
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	70
N pacientes perdidos en el seguimiento	Ninguno.
Criterios de inclusión	Pacientes con carcinoma oral o de orofaringe en estadios precoces y N0 (clínico, CT de contraste o RM, ecografía con o sin biopsia con aguja fina).
Criterios de exclusión	RT o QT previas. Tumores malignos previos.
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	33 hombres y 37 mujeres. Edad media 61 (rango, 27-91). Localización tumoral: 50 en lengua, 10 en suelo de boca, 3 en labio, 4 en mucosa labial, 3 en otros. 68 eran carcinomas epidermoides (SCC) y 2 carcinomas secretores de glándulas salivares. Estadio de los 68 OSCC: 64 eran T1, 3 T2, 0 T3 y 1 T4a. Tamaño tumoral medio 9,6 mm (rango, 1,5-24 mm). DOI media: 3,6 mm (rango, 1-10 mm).
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	El día previo a la cirugía se inyectó una dosis de nanocoloides de albúmina marcada con <sup>99m</sup> Tc. No especifican dosis ni volumen. Se hizo SPECT a los 30 min y 2 horas de dicha inyección. El GC se detectó durante la cirugía con sonda manual (Neoprobe).

<b>Estudio</b>	<b>Martila y cols (117), 2020.</b>
<b>Test de referencia</b>	
	Se hizo estudio histopatológico sobre cortes de 1 mm del GC.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de detección de GCs: en 100% de los pacientes.</li> <li>• Número total de ganglios identificados por SPECT fue de 213; número medio de GCs por paciente de 3,0 (rango, 1-8).</li> <li>• Número total de ganglios extraídos en la cirugía fue de 197; número medio de ganglios extraídos por paciente fue de 2,8 (rango, 1-11).</li> <li>• 8 (11,43%) pacientes presentaron BGC positiva, de los que 2 presentaban micrometástasis y 1 diseminación extracapsular de 0,25 mm. De ellos, 1 declinó tratamiento y falleció; 1 se mantuvo en seguimiento y a los 5 años no presentó recurrencia; los otros 6 pacientes se sometieron a ND y ninguno presentó recurrencia en el seguimiento.</li> <li>• De los 62 BGC negativos, 2 (3%) presentaron recurrencia cervical (tiempo medio hasta la recurrencia de 21 (rango, 17-25) meses) y 4 pacientes, recurrencia del tumor primario (tiempo medio hasta la recurrencia de 16,3 (rango, 3-36) meses).</li> </ul> <p>VP=8, FP=0, FN=2 y VN=60.          VPN de la BGC= 97%.          Tasa de FN= 20%          Se= 80%.</p> <p>Asociación significativa entre metástasis en ganglios cervicales y profundidad de invasión tumoral (p=0,043). No se encontró asociación significativa con edad o sexo del paciente ni estadio, tamaño o localización tumoral y afectación ganglionar cervical.</p>
De seguridad.	No se mencionan.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	Los autores señalan que a pesar de la baja Se encontrada para la BGC (80%), si a todos los pacientes se les hubiera realizado la ND, esto hubiera supuesto un sobretatamiento en 60 (86%) de los 70 pacientes, con el consiguiente incremento en costes y morbilidad.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	No se menciona si el estudio recibió o no financiación.

<b>Estudio</b>	<b>Vigili y cols (116), 2020.</b>
País, Región.	Roma, Italia.
Objetivo	Presentan los resultados de un protocolo de BGC de un solo día, donde hacen ND sólo en aquellos pacientes positivos a metástasis linfáticas.

<b>Estudio</b>	<b>Vigili y cols (116), 2020.</b>
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Cohorte prospectiva
Periodo de estudio	Julio de 2004 a febrero de 2015.
Tiempo de seguimiento	Tiempo mínimo de 5 años, medio de 8 años y rango de 5-16 años. Si BGC negativa, seguimiento ecográfico cada 3 meses.
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	48
N pacientes perdidos en el seguimiento	1 paciente perdido después de 1 año.
Criterios de inclusión	OSCC cT1/T2N0 candidatos a resección transoral.
Criterios de exclusión	Tamaño ganglionar >1,5 cm, necrosis central, forma esférica sin contorno ganglionar definido. Pacientes con tumores malignos previos de cabeza y cuello, o con alteraciones inflamatorias o degenerativas que pudieran alterar el drenaje linfático.
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	25 mujeres y 23 hombres. Edad media de 64,6 años, rango de 29-82 años. 31 en lengua, 5 en suelo de la boca, 6 en mucosa bucal, 4 en alveolos superiores y encía, 1 en área retromolar y 1 en paladar duro. Todos N0 por CT o RM.
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Linfogammagrafía unas 3 horas antes de la cirugía (protocolo de un mismo día) con gammacámara con gran campo de visión (GE Infinia-Xeleris). Inyección peritumoral en 4 puntos alrededor del tumor de 50 MBq de <sup>99m</sup> Tc-HSA nanocoloides diluidos en 0,4 ml de solución salina. Estudio dinámico e imágenes estáticas planares. Se marca la piel con tinta indeleble sobre el GC detectado en la gammagrafía. En la cirugía se usa una sonda manual (Neo2000 Neoprobe y Gamma Finder II). Se consideran GCs aquellos con un conteaje más de 3 veces superior a la actividad de fondo.
<b>Test de referencia</b>	
	Los GCs se fijan en formalina 12-24 horas; se hacen cortes de 150 micras. Se tiñen con H&E. SI el resultado es negativo, de cada

<b>Estudio</b>	<b>Vigili y cols (116), 2020.</b>
	<p>nivel se realiza un estudio IHQ utilizando anticuerpos multicitokeratinas (AE1/AE3).</p> <p>Todos los pacientes con BGC positiva se sometieron a MRND, en un plazo de menos de 20 días.</p> <p>La cirugía detectó más metástasis en 6 pacientes, todas en el mismo nivel que la BGC o en el nivel adyacente.</p>
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>En todos los pacientes se detectaron GCs. En el 71% fueron ipsilaterales en niveles I o II. En un paciente se detectaron GCs contralaterales (paciente con carcinoma de reborde alveolar superior).</p> <p>Número medio de GCs detectados por paciente: 2,3.</p> <p>Se encontraron metástasis en 15 de 48 pacientes (31,2%), en nivel I (5 pacientes) y II (8 pacientes). Por tanto, en 31,2% la BGC cambió el estadio tumoral de cN0 a pN+. De las 15, 11 eran macrometástasis y 4 micrometástasis.</p> <p>Recurrencia en 11 de 48 pacientes (23%). De los pacientes con GC positivo, 1 recurrencia se dio a nivel cervical contralateral después de 3 años de seguimiento; fue tratado con ND y falleció por linfoma un años después. 3 pacientes tuvieron recurrencia local, dos murieron por la enfermedad y 1 seguía vivo tras RT.</p> <p>Los 33 pacientes con BGC negativa se siguieron cada 3 meses durante 3 años, luego 1 vez al año. A los 5 años, no ha habido ninguna recurrencia cervical. En 6 pacientes se encontró recurrencia local de los que 3 murieron y 3 siguen vivos.</p> <p>3 pacientes desarrollaron un segundo tumor de cabeza y cuello y 1 paciente, en colon.</p> <p><u>Resultados de la BGC:</u></p> <p>Se: 97%. VPN: 97,5%. Tasa de FN: 6,25%.</p> <p>OS a los 5 años de 83% (39/47).</p> <p>DSS de 85% (39/46).</p>
De seguridad.	<p>Ninguna complicación importante como sangrado o parálisis nerviosa.</p> <p>Complicaciones menores: hematoma (n=1), seroma (n=2).</p> <p>Estancia media hospitalaria de 5,4 días para los T1 y de 6,4 días para los T2.</p>
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	<p>La BGC ofrece una estadificación y cirugía más exacta basada en el patrón individualizado de drenaje linfático de cada paciente. En centros con gran experiencia, la BGC permite seleccionar a los pacientes que deben someterse a ND evitando la morbilidad del sobretratamiento de la mayoría de los pacientes, lo que contribuye a una mejor calidad de vida.</p>
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	<p>Los autores refirieron no tener conflictos de interés.</p>
<b>Financiación del estudio.</b>	<p>No se menciona si el estudio recibió financiación.</p>

<b>Estudio</b>	<b>Cramer y cols (115), 2019.</b>
País, Región.	Chicago, EEUU.
Objetivo	Estudiar la utilización de BGC en OSCC en estadios precoces. Estudiar factores de selección de los pacientes asociados a la realización de la BGC. Estudiar si la realización de BGC en lugar de END se asocia a diferentes resultados como mortalidad posoperatoria, duración de la estancia hospitalaria y OS.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Retrospectivo, analizando la base de datos <i>National Cancer Data Base</i> de EEUU.
Periodo de estudio	Entre el 1-enero-2012 y el 31-diciembre-2015.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento para análisis de supervivencia de 35,4 meses (0,01-60,5 meses).
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	Cohorte de 8.328; se hizo BGC a 240 (2,9%) y END a 8.088 pacientes.
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	Pacientes >18 años con OSCC estadios I o II tratados con END vs BGC.
Criterios de exclusión	Diagnóstico del OSCC fue por autopsia (n=1.152); no se hizo cirugía u observación (n=10.779)
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	<b>Grupo BGC:</b> 133 (55,4%) hombres y 107 (44,6%) mujeres. 170 cT1 y 70 cT2. Localización: lengua (n=134), FOM (n=33), labio (n=35), otros (n=38) <b>Grupo END:</b> 4.745 (58,6%) hombres y 3.343 (41,3%) mujeres. 4.039 cT1 y 4.049 cT2. Localización: lengua (n=4.839), FOM (n=1.274), labio (n=182), otros (n=1.793). >18 años, cT1/T2N0 que son sometidos a intervención con BGC o END.
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo.	No se mencionan.

Estudio	Cramer y cols (115), 2019.
<p>Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.</p>	
<b>Test de referencia</b>	
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>La BGC se realizó en un 2,9% en los 3 años del periodo de estudio. En 2012 se utilizó en un 3,1%, en 2013 en un 2,8%, en 2014 en un 2,9% y en 2015 en 2,8%.</p> <p>En el grupo de BGC sin ND, el número medio de GCs extraídos fue de 3,6 (SD, 7,9) mientras que en el grupo de BGC seguida de ND fue de 26,8 (SD, 17,9) y en el grupo de END la media fue de 29,9 (SD, 24,4).</p> <p>En el grupo de BGC, el 86% de los pacientes no presentó afectación cervical metastásica vs 76,8% de pacientes del grupo END.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estancia hospitalaria</b> mediana de 1,0 días en el grupo de BGC y 3,0 días en el grupo END (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>• <b>OS a 3 años</b> del 82,0% con BGC y 77,5% con END (<math>p = 0,40</math>). Entre los pacientes con <b>cáncer de labio</b> (<math>n = 217</math>), en 35 se realizó BGC. La OS a los 3 años en los tratados con BGC fue de 92,9% y en los tratados con END de 82,9% (<math>p = 0,632</math>).</li> <li>• No se disponía de información sobre <b>recurrencias</b> en la base de datos por lo que no fue posible estudiar si se produjeron recurrencias locales.</li> </ul>
De seguridad.	<p>De los pacientes tratados con BGC, en el 63,8% se <b>evitó realizar ND</b>, mientras que en el 30,4% se hizo disección después de la BGC en el mismo día y en un 5,8% unos días después.</p> <p><b>Mortalidad</b> a los 30 días en el grupo de la BGC fue de 0,0% y 0,7% en el grupo END (<math>p = 0,42</math>) y a los 90 días fue de 1,1% y 1,5%, respectivamente, (<math>p = 0,78</math>).</p> <p>No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de muerte entre los pacientes de ambos grupos (HR=1,03; IC 95%: 0,67-1,59).</p> <p>Entre los pacientes con <b>cáncer de labio</b>, no se encontraron diferencias en la <b>mortalidad</b> entre ambos grupos tras realizar ajuste por variables clínico-patológicas y de tratamiento (HR=0,36; IC 95%: 0,03-4,24).</p> <p>Tampoco se encontraron diferencias significativas en la <b>mortalidad</b> en los pacientes con <b>cáncer no de labio</b> entre los tratados con BGC vs END (HR=1,00; IC 95%: 0,64-1,58).</p>
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	<p>La BGC es una opción, aunque, hasta este momento, no se suele emplear de forma rutinaria en pacientes con OSCC en estadios I o II.</p> <p>La OS de BGC vs END es similar.</p> <p>La BGC es una opción mínimamente invasiva que reduce la morbilidad manteniendo la supervivencia. Además, la BGC permite identificar patrones aberrantes de drenaje linfático, que</p>

<b>Estudio</b>	<b>Cramer y cols (115), 2019.</b>
	no se plantearían al realizar una END, y detectar micrometástasis, por lo que puede ser alternativa a la END en pacientes con OSCC en estadios I o II.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

<b>Estudio</b>	<b>Hingsammer y cols (121), 2019.</b>
País, Región.	Zurich, Suiza.
Objetivo	Informar sobre la experiencia de 14 años en BGC para diagnóstico y tratamiento de cáncer de lengua en estadios I o II en pacientes cN0, y sobre el conocimiento generado respecto al pronóstico y riesgo de pacientes con ITCs en el estudio IHQ.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio unicéntrico (hospital clínico universitario). Recogida prospectiva de datos.
Periodo de estudio	2003 y 2012.
Tiempo de seguimiento	Al menos 5 años. Tiempo medio de 92 meses (SD=28; rango: 60-144 meses). Seguimiento cada 2 meses los primeros 6 meses, después cada 3 meses hasta los 2 años y luego 2 veces al año hasta el quinto año.
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	41
N pacientes perdidos en el seguimiento	Ninguno.
Criterios de inclusión	Pacientes con OSCC cT1/T2N0 de lengua, operados en el Hospital Universitario de Zurich, con seguimiento de al menos 5 años, sin signos de metástasis cervicales antes de la cirugía y sin otro tumor primario.
Criterios de exclusión	Tratamientos previos, incluyendo cirugía, RT y/o QT, fallecimiento antes del tratamiento, sin firma del consentimiento informado.
Características de los pacientes:	Mujeres: 13 (32%), hombres: 28 (68%). Edad mediana: 57 años (rango, 29-83).

Estudio	Hingsammer y cols (121), 2019.
Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	cT1: 29 (71%), cT2: 12 (29%).
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Linfogammagrafía dinámica seguida por SPECT/CT. Sonda gamma intraoperatoria. Algunos pacientes recibieron inyección de ICG antes de la cirugía para facilitar la detección intraoperatoria de los GCs. La extirpación del ganglio linfático se realizó siempre después de la resección del tumor primario, con el fin de reducir radiactividad dispersa.
<b>Test de referencia</b>	
	<p>Los GCs se sometieron a estudio histopatológico y citoqueratina para estudio IHQ. Primero se realizaron cortes de 2 mm; después, cortes de 150 micras de grosor que se tiñeron con H&amp;E y citoqueratina para IHQ.</p> <p>Se consideran GCs positivos si presentaban micrometástasis (0,2-2 mm) y macrometástasis (&gt;2 mm), y los que tenían ITCs (&lt;0,2 mm; i+) se clasificaron como GCs negativos.</p> <p>Los pacientes con GCs negativos no se sometieron a ND.</p> <p>Los pacientes con 1 o más metástasis ocultas (<math>\geq</math>pN1) se sometieron a ND selectiva unilateral de niveles I-III, o I-IV si el GC era positivo a nivel III.</p> <p>Tras la cirugía se sometieron a un estricto seguimiento.</p> <p>Cualquier nueva metástasis ganglionar ipsilateral detectada en el seguimiento se consideró como FN de la BGC.</p>
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>Tras el estudio histológico de la pieza quirúrgica, 7 (58%) de los cT2 se clasificaron como pT2 y 5 (42%) como pT1, mientras que 3 (10%) de pacientes cT1 pasaron a pT2. Por tanto, el VPP de la estadificación clínica fue del 80%.</p> <p>En los 41 pacientes se pudo detectar el GC preoperatoriamente con linfogammagrafía y SPECT/CT y durante la cirugía la tasa de detección fue del 100% con la sonda gamma. Se detectaron 157 GCs en total en los 41 pacientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 pacientes con 7 GCs con ITCs (i+) se clasificaron como pN0 (i+). Estos 7 GCs positivos a ITCs suponen el 4% de todos los GCs extirpados (7/157). Aunque no se definen como positivos, 2 pacientes fueron tratados con ND selectiva. Los otros 4 restantes no se sometieron a cirugía.</li> <li>Tasa de positividad de la BGC: 7 (17%) pacientes, que presentaron metástasis ocultas en 8 (5%) GCs positivos (<math>\geq</math>pN1) y tras la BGC fueron sometidos a ND selectiva unilateral y se extirparon una media de 26 ganglios. Después de la ND no se detectaron otros ganglios positivos. Los 8 GCs presentaron un diámetro medio de 14 mm, 4 con micrometástasis y 4 con macrometástasis. 1 paciente con diseminación extracapsular fue tratado con RT, a los 6 meses</li> </ul>

<b>Estudio</b>	<b>Hingsammer y cols (121), 2019.</b>
	<p>presentó otro tumor en hipofaringe y falleció 6 meses después. Otro paciente con invasión perineural se trató con QT y tras 66 meses permanecía sin recurrencia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante el seguimiento, 11 pacientes fallecieron, de los cuales 8 murieron antes de los 5 años. Sólo 2 fallecieron por el tumor primario. La OS a los 5 años fue del 80% (33/41), la DSS fue de 95% (39/41), recurrencia o progresión en 5% (2/41), DFS de 95% (39/41).</li> </ul> <p>En los pacientes con BGC-positiva, la recurrencia en cuello fue de 0% (0/7), por lo que la BGC presentó 33 VN y 1 FN, y por tanto, un VPn del 97%. La OS a 5 años fue del 71%, la DSS del 86% y la DFS del 86%.</p> <p>En los pacientes con BGC-negativa la recurrencia en cuello fue del 3% (1/34), la OS a 5 años fue del 82%, la DSS del 96% y la DFS del 97%.</p> <p>Entre ambos grupos, con BGC positiva y BGC negativa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las cuatro variables.</p>
De seguridad.	No se ofrecieron resultados.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	<p>La BGC es una opción fiable para la estadificación y opción terapéutica apropiada para pacientes con OSCC de lengua en estadios precoces cN0 y se recomienda como prueba de rutina. La BGC es un procedimiento fiable para determinar el nivel apropiado de ND.</p> <p>Son necesarios más estudios para establecer la importancia clínica de los ITCs y su potencial influencia en las estrategias terapéuticas.</p>
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

<b>Estudio</b>	<b>Krishnamurthy y cols (120), 2019.</b>
País, Región.	India.
Objetivo	Determinar la efectividad de la BGC en tumores de lengua, en concreto, estudiar la utilidad del análisis de cortes congelados.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Prospectivo. Un solo centro.

<b>Estudio</b>	<b>Krishnamurthy y cols (120), 2019.</b>
Periodo de estudio	Noviembre de 2016 a mayo de 2018.
Tiempo de seguimiento	
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	52
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	Cáncer escamoso de lengua, cT1/T2N0.
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	75% hombres y 25% mujeres. Edad media de 49 años. 55,7% eran cT1, 42,3% eran cT2. 27 pacientes tenían lesiones en el borde derecho de la lengua y 25, en el borde izquierdo.
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Linfogammagrafía con sulfuro coloidal marcado con <sup>99m</sup> Tc (1,3 mCi en 0,5-0,6 ml). Inyección 2 horas antes de la cirugía. Imágenes estáticas planares anteroposterior y lateral a los 15-30 min de la inyección. Solo se hizo SPECT/CT en unos pacientes al inicio del estudio. Inyección de 1 ml de tinta azul al principio de la cirugía. A los 5 min se extirparon los ganglios (los radiactivos, teñidos de azul o ambos). Sonda gamma durante la cirugía. Se consideró significativa cualquier actividad 10 veces mayor que la actividad de fondo.
<b>Test de referencia</b>	
	Cada ganglio extraído se dividió en dos partes; una se utilizó para analizar secciones congeladas y de la otra mitad se analizaron cortes FFPE. No se hizo estudio de SSS ni IHQ. Dependiendo de los resultados del análisis intraoperatorio de los cortes congelados se hizo ND selectiva o radical modificada: si los cortes congelados eran positivos a metástasis, se practicó ND radical modificada y si eran negativos, ND selectiva ipsilateral (niveles I-IV).
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Tasa de identificación de GCs por BGC del 98,07%. Número total de GCs identificados de 153, con número medio por paciente de 2,9. En 2 pacientes, se identificaron GCs contralaterales, ambos negativos a metástasis. En 17 pacientes se identificaron metástasis cervicales ocultas; tasa de positividad de metástasis ganglionares ocultas de 32,69%.

<b>Estudio</b>	<b>Krishnamurthy y cols (120), 2019.</b>
	<p>La BGC identificó correctamente 15 de los 17 pacientes con afectación cervical. Tasa de FN=11,76%.</p> <p>BGC: VP=15, FN=2, VN=35.</p> <p>Se=88,2% (63,56-98,54), Sp=100% (90-100), VPP=100%, VPN=94,5% (82,64-98,47) y Ex=96,15% (86,79-99,53).</p> <p>El análisis intraoperatorio de cortes congelados alcanzó una Se=70,5% (44,04-89,69), Sp=100% (90-100), VPP=100%, VPN=87,5% (77,02-93,06) y EX=90,38% (78,97-96,50).</p> <p>Los ganglios afectados más frecuentes eran del nivel II, seguido por los de nivel I y III. No hubo ninguno de nivel IV.</p>
De seguridad.	No se mencionaron.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	<p>Los autores reconocieron que el uso de técnicas de SSS y estudio IHQ incrementarían la efectividad diagnóstica.</p> <p>Reconocieron la utilidad de la BGC con exploración clínica del cuello negativa y con mayor efectividad que la ecografía .</p>
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

<b>Estudio</b>	<b>Loree y cols (119), 2019</b>
País, Región.	Nueva York, EEUU.
Objetivo	Estudiar los resultados clínicos de pacientes con OSCC tras BGC utilizada para estadificar casos cNO.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	<p>Un solo hospital terciario académico.</p> <p>Análisis retrospectivo.</p> <p>A todos los pacientes se les hizo BGC.</p>
Periodo de estudio	2005-2017
Tiempo de seguimiento	<p>Mínimo de 8 meses. Tiempo medio de 50,8 meses (rango, 8-147 meses).</p> <p>Seguimiento cada 4-6 semanas, CT cada 3-6 meses el primer año; cada 8-12 semanas hasta los 5 años.</p>
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	108
N pacientes perdidos en el seguimiento	

Estudio	Loree y cols (119), 2019
Criterios de inclusión	Pacientes con OSCC no tratados, cN0 (clínicamente o tras CT o RM).
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	47 (44%) mujeres y 61 (56%) hombres. Edad media de 64 años (rango, 19-92). T1: n=56 (51%), T2: n=49 (45%), T3: n=2 (3%), T4: n=1 (1%). Sitios más frecuentes del tumor primario: lengua (n=65; 60%), labios (n=15; 14%), mucosa bucal (n=13; 12%).
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	BGC preoperatoria con inyección peritumoral de radiocoloide marcado con sulfuro coloidal y uso posterior de sonda gamma intraoperatoria. Extirpación del tumor primario antes que la del GC. Todos los GCs se seccionaron de forma seriada (2-3 mm), se fijaron en 10% formalina y se seccionaron a 3 niveles para examen histopatológico. No se hizo estudio IHQ ni de muestras congeladas.
<b>Test de referencia</b>	
	Si BGC positiva o no concluyente, se trataron con ND o ND selectiva y si tenían más de un ganglio afectado, diseminación extracapsular, perineural o perivascular, se añadió quimioradioterapia. Si BGC negativa, no se hizo ningún otro tratamiento posterior.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Número medio de GCs por paciente=2. BGC fue positiva en 21 (18,5%) pacientes: 5 presentaron micrometástasis (en 1 de ellos, la ND detectó más ganglios afectados) y 16 metástasis $\geq 2$ mm (en 5 de ellos, la ND identificó más ganglios metastásicos). BGC fue negativa en 82 (75,9%). En 5 pacientes no se pudo hacer. Precisión diagnóstica de la BGC de 93%. Se de la BGC de 75%. VPN de 91%. <b>Recurrencia</b> local, regional o a distancia en 20 (19%) de 108 pacientes. FN en 7 (6%): recurrencia sólo en cuello, 6 de ellos eran T1 y 1 paciente, T2. En 6 el tumor primario era de lengua y en 1, de suelo de boca. Intervalo libre de enfermedad para cualquier tipo de recurrencia fue de 10,3 meses (mediana de 6,4 meses). <b>Supervivencia</b> de los pacientes que sufrieron recurrencias fue de 60%. La DSS para los que presentaron recurrencia no-nodal y nodal fue del 46% y 86%, respectivamente. Tasa de recurrencia global fue similar tras BGC, SND/ND o quimioradioterapia.

Estudio	Loree y cols (119), 2019
	Tiempo mediano de recurrencia para enfermedad local y metástasis cervicales: 11 y 12 meses, respectivamente. Para toda la cohorte, DSS fue de 93% y la DFS de 81%. Para los BGC positiva, la DDS fue de 91% y la DFS de 76%.
De seguridad.	No se mencionaron.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	La BGC puede ser el procedimiento más adecuado para el manejo de cN0 en OSCC de cavidad local independientemente del sitio del tumor primario.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

Estudio	Molstrom y cols (118), 2019
País, Región.	Dinamarca.
Objetivo	Realizar una descripción topográfica de los GCs y metástasis relacionadas con la localización del tumor primario en casos de OSCC T1-2cN0.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Prospectivo, unicéntrico. Inclusión consecutiva de pacientes.
Periodo de estudio	Noviembre de 2005 a junio de 2017.
Tiempo de seguimiento	Mediana de 30,4 meses (rango, 2,99-110,9 meses).
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	222 / 220
N pacientes perdidos en el seguimiento	2 porque la linfogammagrafía no pudo visibilizar el drenaje linfático.
Criterios de inclusión	Pacientes con diagnóstico nuevo de OSCC cT1/T2N0 que se someten a linfogammagrafía y BGC. Estudio previo clínico y con ecografía, CT y/RM. PET a partir de 2013.
Criterios de exclusión	Si habían sido sometidos a cirugía o RT previas.
Características de los pacientes: Sexo. Edad.	133 (60,5%) hombres y 87 (39,5%) mujeres. Edad mediana de 64,4 años (rango, 30,3-93,1). Localización del tumor primario: 2/3 anteriores de lengua (n=113; 51,4%), FOM (n=68; 30,9%), reborde alveolar inferior

Estudio	Molstrom y cols (118), 2019
Patologías previas. Otras patologías.	(n=15; 6,8%), reborde alveolar superior (n=10; 4,5%), mucosa bucal (n=5; 2,3%) y trígono retromolar (n=9; 4,1%). 146 (66,4%) eran pT1 y 74 (33,6%) eran pT2. 21 pacientes tenían tumores en la línea media y 199 lateralizados.
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Protocolo de 1 día. Inyección peritumoral en 4-6 puntos, de 20 MBq del radiotrazador en 0,2 ml. Hasta diciembre de 2008, nanocoloide marcado con <sup>99m</sup> Tc sulfuro de renio y después, nanocoloide de albúmina marcada con <sup>99m</sup> Tc. Estudio dinámico y estático y desde septiembre de 2009, con SPECT/CT. Se consideró GC si presentaba una radioactividad 4 veces mayor que la de fondo y esos ganglios se extirparon.
<b>Test de referencia</b>	
	Todos los GCs se partieron por la mitad y se estudiaron por examen intraoperatorio de muestras congeladas. Cada corte fue seccionado para estudiarse mediante tinción con H&E y anticuerpos anti-pan-citoqueratina AE1/AE3. Si GC era positivo, al paciente se le realizó ND completa de niveles I-IV. Si el estudio de secciones congeladas era negativo, se continuaba con el estudio de cortes FFPE, y SSS de 150 micras de grosor. Los ganglios en los que se detectaron ITCs, se consideraron positivos a metástasis.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Tasa de detección de GCs fue del 99,1%. Se detectaron 697 GCs (mediana de 3 por paciente y rango de 1-9) y se extirparon 781 GCs (mediana de 3, rango de 1-12). Se encontraron metástasis en 72/781 (9,2%) en 55 (25%) pacientes con BGC positiva. El estudio de los cortes congelados identificó metástasis en 39 de los 55 (70,9%). 21 pacientes tenían tumores de la línea media y de ellos, 15 presentaron drenaje linfático bilateral. 199 pacientes tenían tumores lateralizados, de los que 154 (77,4%) presentaban drenaje unilateral. Se encontraron metástasis en 33 (21,4%) de los 154. Los restantes 41 tenían drenaje bilateral y de ellos, 17 (41,5%) presentaban metástasis. Total de fallos de la BGC=11. En 9/165 (5,5%) de pacientes con BGC negativa desarrollaron metástasis cervicales aisladas. Y 2 pacientes con BGC positiva que desarrollaron recurrencia cervical regional en otras localizaciones no detectadas mediante la linfogammagrafía ni BGC. Tiempo mediano de recurrencia cervical fue de 7,35 meses (rango de 2,99-12,5 meses). BGC: Se=83,3% (IC 95%: 71,7-90,9), VPN=93,3% (IC 95%: 88,8-96,9). Para los <u>tumores en 2/3 anteriores de lengua</u> , la Se fue de 88,1% y el VPN del 93,4%.

<b>Estudio</b>	<b>Molstrom y cols (118), 2019</b>
	Para los <u>tumores del suelo de boca</u> , la Se fue de 78,6% y el VPN del 94,7%. En esta cohorte, 8 de 55 pacientes (14,5%) con metástasis ocultas no se hubieran detectado si se hubiera realizado sólo el tratamiento conservador de END ipsilateral.
De seguridad.	No se estudiaron.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	La BGC tiene grandes ventajas para identificar metástasis contralaterales y bilaterales no esperadas.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

<b>Estudio</b>	<b>Sundaram y Subramanyam (131), 2019.</b>
País, Región.	India.
Objetivo	estudiar la efectividad de la BGC en OSCC cN0 en comparación a END.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Ensayo clínico randomizado, prospectivo y realizado en un único hospital terciario. Los pacientes se asignaron de forma randomizada a uno de los dos brazos. Se mantuvo el cegamiento de los clínicos al tratamiento. Todos los pacientes se sometieron a BGC el mismo día de la cirugía. Los del brazo I que presentaron un resultado positivo en la BGC fueron tratados con ND y los que tuvieron resultado negativo, se trataron con resección del tumor primario con amplios márgenes. Los pacientes del brazo II, independientemente del resultado de la BGC se trataron con ND además de la resección del tumor primario.
Periodo de estudio	Julio de 2012 a marzo de 2015.
Tiempo de seguimiento	Mínimo de 12 meses.
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	58: 28 en el brazo I y 30 en el brazo II.
N pacientes perdidos en el seguimiento	0
Criterios de inclusión	OSCC confirmado histológicamente, en estadio T1-3 cN0 sin metástasis a distancia, candidatos a END.

Estudio	Sundaram y Subramanyam (131), 2019.
Criterios de exclusión	Antecedentes de RT y/o cirugía previas, trastorno mental, embarazo o presencia de otros procesos malignos.
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	42 hombres y 16 mujeres. Rango de edad de 33-65 años. Localización del tumor: lengua (n=45), suelo de boca (n=6), mucosa bucal (n=5) y encía (n=2). 25 T1, 26 T2 y 7 T3.
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	El estudio de imagen linfogammagráfico se realizó 1 hora antes de la cirugía. Se inyectó sulfuro coloidal marcado con <sup>99m</sup> Tc en 4 puntos alrededor del tumor primario (200 microcurios en un volumen de 0,1 ml cada inyección; con una dosis total por paciente no superior a 1 mCi). Se adquirieron imágenes dinámicas, en proyección lateral, inmediatamente después de la inyección. Imágenes estáticas planares en proyección lateral y anteroposterior. No se adquirieron imágenes tardías. Se hizo también SPECT/CT. Los GCs se marcaron sobre la piel con tinta indeleble. Durante la cirugía se utilizó una sonda gamma manual, con pantalla para visualizar y señal acústica para estudiar la radiactividad emitida desde los GCs. Se consideró GC al que tenía una radiactividad $\geq 3$ veces la de fondo.
<b>Test de referencia</b>	
	Se hizo estudio intraoperatorio de cortes congelados, mediante tinción de H&E y si éste no encontraba micrometástasis, se procedía a realizar estudio IHQ haciendo multiseccionamiento y análisis con anticuerpos anti-citoqueratina AE1.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Se extirparon 126 GCs. En todos los pacientes se detectó algún GC, y en 55 se encontró más de un GC. En 4 (6,8%) pacientes fueron contralaterales y en 1 paciente se encontraron <i>skip metastases</i> . Se encontró una mayor cantidad de metástasis ganglionares en los tumores de lengua, en comparación con los de suelo de boca o mucosa bucal (38% vs 12%; p<0,01) Se encontró asociación significativa entre el tamaño T y las metástasis ganglionares. BGC negativa en 39 (67,2%) BGC positiva en 19 (29,3%); 5 pacientes presentaron ITCs, 7 macrometástasis y 7 micrometástasis. La Se de la BGC para identificar metástasis ganglionares en cortes congelados fue muy inferior (47%) en comparación al análisis con H&E (70,59%) y estudio IHQ (88,23%). El VPN fue de 81,21%, 88,64% y 95,12%, respectivamente.

<b>Estudio</b>	<b>Sundaram y Subramanyam (131), 2019.</b>
	<p>La exactitud diagnóstica fue de 83,9%, 91,07% y 96,43%, respectivamente.</p> <p>La Sp y el VPP de las tres técnicas fue del 100%.</p> <p>La BGC modificó el estatus ganglionar a otro superior en el 8,6% de los pacientes.</p> <p>Al final de los 12 meses de seguimiento, 2 pacientes habían fallecido.</p> <p>En el brazo II, hasta un 73% de los pacientes se habían sometido a una ND innecesaria pues no tenían metástasis cervicales 22 de los 30 pacientes de este grupo.</p> <p>No se encontraron diferencias en los resultados entre ambos grupos.</p>
De seguridad.	No se menciona.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	La BGC es una herramienta prometedora que puede utilizarse con gran efectividad para evitar la morbilidad de la END en pacientes con OSCC en estadio precoces.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	No se menciona nada respecto a si el estudio recibió o no algún tipo de financiación.

<b>Estudio</b>	<b>Boeve y cols (125), 2018.</b>
País, Región.	Países Bajos.
Objetivo	Determinar la Se y VPN de la BGC en pacientes cT1/T2N0.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio retrospectivo de las bases de datos de pacientes de 2 hospitales.
Periodo de estudio	Octubre de 2008 a diciembre de 2016.
Tiempo de seguimiento	32 meses (IQR, 21-47 meses; rango, 2-104).
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	91
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	Cohorte de pacientes con OSCC cT1/T2N0 tratados con resección del tumor primario, BGC para estadificación cervical y seguimiento en caso de BGC negativo.

Estudio	Boeve y cols (125), 2018.
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	43 (48%) hombres y 48 (52%) mujeres. Edad mediana de 62 años (IQR: 56-70). Localización del tumor primario: lengua (N=52; 57%), suelo de boca (n=27; 30%), mucosa bucal (n=8; 9%), encía superior (n=3; 3%) y encía inferior (n=1; 1%). 66 (73%) eran cT1 y 25 (27%) eran cT2. Profundidad de invasión <4,59 en 59 (65%) y ≥4,59 en 32 (35%).
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Linfogammagrafía y SPECT/CT el día anterior a la cirugía. En la cirugía se utilizó una sonda gamma para localizar los GCs. Los GCs extraídos tras BGC durante la cirugía se analizaron mediante SSS a intervalos de 500 micras y estudio IHQ con anticuerpos anti-pan-citoqueratina AE1/AE3.
<b>Test de referencia</b>	
	Si BGC negativa, seguimiento. Si BGC era positiva se hizo ND radical modificada en una segunda cirugía.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	BGC identificó GCs en todos los pacientes. Un total de 274 GCs, mediana de 3 (IQR: 2-4) GCs por paciente. Ganglios ipsilaterales en 57 (63%), bilaterales en 33 (36%) y contralateral en 1 (1% paciente que tenía tumor de suelo de boca). BGC fue positiva en 25 (27%) pacientes. De ellos, 2 pacientes presentaron recurrencia cervical, pero en el lado que había sido negativo en BGC. 11 (44%) presentaron macrometástasis, 7 (28%) micrometástasis y 7 (28%) ITCs. No se encontraron <i>skip metastases</i> . La BGC llevó a estadificar a un 27% de pacientes en un estadio superior. Si BGC positiva, el paciente se sometió a MRND en una segunda cirugía. Si BGC negativa, el estándar de referencia fue el seguimiento clínico del paciente. Y PAAF si los ganglios eran >1 cm o sospechosos de malignidad. Recurrencia local o segundo tumor primario en 9 (10%) pacientes y recurrencias sólo cervicales en 5 (5%). De estas últimas, sólo 1 paciente había tenido BGC positiva. Total de FN de la BGC: 4, que fueron recurrencias cervicales cuando la BGC había sido negativa. BGC: Se 85% y VPN del 94%. BGC para FOM: Se=80% y VPN=96%

<b>Estudio</b>	<b>Boeve y cols (125), 2018.</b>
	3 (3%) de pacientes fallecieron por la enfermedad y 5 (5%) por otra causa diferente.
De seguridad.	No se mencionaron.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	La BGC es una técnica diagnóstica adecuada para detectar metástasis ocultas en pacientes con OSCC cT1/T2N0 y concluyeron que era una alternativa segura y fiable a la END o WW.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

<b>Estudio</b>	<b>Holden y cols (124), 2018</b>
País, Región.	Londres, UK.
Objetivo	Analizar los eventos adversos de 100 BGC consecutivas con el fin de identificar errores que puedan evitarse para mejorar los resultados de la técnica.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Análisis retrospectivo de 100 pacientes consecutivos con OSCC cT1-T2N0 sometidos a BGC cuyos datos se recogieron en una base de datos.
Periodo de estudio	2005-2013
Tiempo de seguimiento	
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	100
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	74 T1 y 26 T2. N0, M0.

Estudio	Holden y cols (124), 2018
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Linfogramagrafía con 20-40 MBq en el protocolo de un día o 40-80 MBq en el protocolo de 2 días. Se adquirieron imágenes dinámicas y estáticas en todos los pacientes. SPECT/CT en 26 pacientes (después de 2011). Durante la cirugía se inyectó tinta azul.
<b>Test de referencia</b>	
	Los ganglios resecados se evaluaron primero con H&E y si eran negativos se hizo estudio IHQ con anti-citoqueratinas AE1/AE3 en cortes de 150 micras. Si el resultado era negativo, se aceptó que no había metástasis y se optó por la observación clínica. En los que se detectaron metástasis, se recomendó ND de niveles I-IV.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	La linfogramagrafía no detectó GCs en 2 pacientes (por un fallo de la técnica de la BGC). De los restantes 98 pacientes, 86 presentaron GC ipsilaterales, 10 bilaterales y 2 contralaterales. Unos 2,5 GCs por paciente (rango, 1-6). En 19 pacientes se extirparon más de 3 pero sólo el ganglio más radiactivo se sometió a análisis histopatológico. 36 pacientes presentaron metástasis ocultas: 22/74 de los pT1 y 14/26 de los pT2. La BGC fue positiva en 33. En los 65 restantes, la BGC fue negativa, pero 3 presentaron recurrencia local en el seguimiento. Por tanto, hubo 3 FN y la tasa de FN fue del 8,3%. A los 3 se les hizo ND completa y RT adyuvante (2 viven y 1 falleció). VN=62. Se=91,7%, VPN=95,4%. De los positivos en BGC, 32 fueron tratados con ND completa y 1 con RT (que no consiguió la curación del paciente). La linfogramagrafía presentó 3 errores diagnósticos: en 1 paciente con FOM probablemente por efecto <i>shine-through</i> , 2 pacientes con afectación ganglionar en la BGC presentaron recurrencia después de la ND total: 1 tenía micrometástasis y el otro por afectación extranodal no diagnosticada, por lo que fue infratratado. Estos 2 últimos fallecieron. Si se hubiera seguido el protocolo, no se hubieran cometido estos 2 errores porque se habrían extraído y analizado histológicamente todos los ganglios, se hubieran evitado los 2 fallecimientos, la tasa de FN hubiera caído de 8,3% a 2,7%. Errores asociados a la interpretación de la imagen en 2 pacientes (1 por efecto <i>shine-through</i> y 1 por cambio en el protocolo) y en 4 pacientes el error se produjo por analizar algunos ganglios sólo con H&E, que no permitió detectar micrometástasis.

Estudio	Holden y cols (124), 2018
	OS del 88%.12 fallecimientos: 8 por nuevo tumor primario y 4 por recurrencia del tumor primario, por lo que la DSS fue del 96%. De estos 4, 3 podían haberse evitado.
De seguridad.	2 complicaciones atribuibles al procedimiento (infección de herida y hematoma en cuello). Otras complicaciones no directamente atribuibles a la BGC fueron infección torácica (n=1) y ataque isquémico transitorio dos meses después de la cirugía (n=1).
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	Pequeñas desviaciones en la aplicación del protocolo pueden llevar a resultados negativos para el paciente. En las imágenes gammagráficas laterales, la presencia de ganglios secundarios débilmente radiactivos puede ser indicativo de metástasis. No siempre el ganglio de mayor radiactividad es el que contiene metástasis con mayor probabilidad. Cuando hay varios ganglios positivos en la linfogammagrafía, la decisión de cuál analizar es operador-dependiente y mejora con la experiencia. La evaluación con H&E no identifica con suficiente fiabilidad las micrometástasis, sino que es necesario un análisis con SSS.
<b>Observaciones</b>	Es posible que los pacientes incluidos desde nov-2012 y los del 2013 sean los mismos que los pacientes incluidos en el estudio de Schilling y cols (189).
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

Estudio	Moya-Plana y cols (123), 2018
País, Región.	París, Francia.
Objetivo.	Estudiar la BGC como alternativa a la ND en pacientes con OSCC estadios cT1/T2N0 y presentar sus resultados a largo plazo.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Cohorte prospectiva de pacientes de un solo centro hospitalario. Inclusión consecutiva de pacientes en ambos estudios. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio primario: hicieron BGC seguida de ND sistemática (niveles I a IV). El objetivo era estudiar la concordancia entre BGC y ND.</li> <li>• Estudio de validación: se realizó BGC a todos los pacientes y sólo a los que eran positivos se les practicó la ND. El objetivo principal era evaluar la fiabilidad de la BGC en una cohorte con seguimiento a largo plazo en términos de tasa de recurrencia, y comparar la morbilidad, la OS y el RFT entre los dos grupos de pacientes. El objetivo secundario era analizar los resultados y factores de riesgo de las recurrencias ganglionares</li> </ul>

Estudio	Moya-Plana y cols (123), 2018
	aisladas tras haber realizado BGC (que se consideran fallos de la BGC).
Periodo de estudio	2000-2013.
Tiempo de seguimiento	Mediana de seguimiento de 5,6 años (9,3 años para el grupo de ND sistemática y de 5,2 años para el segundo grupo).
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	234: 53 en el estudio primario y 181 en el estudio de validación. Total de pacientes analizados 229: 50 en el primer grupo y 179 en el segundo.
N pacientes perdidos en el seguimiento	5 perdidos: 3 del primer grupo y 2 del segundo.
Criterios de inclusión	OSCC cT1/T2N0. Valoración ganglionar por clínica o por TAC.
Criterios de exclusión	Cáncer de cabeza y cuello previo o cualquier enfermedad previa que hubiera ocasionado alteración del drenaje linfático.
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	151 hombres (66,3%) y 78 mujeres (33,7%). Edad media 56 años (rango, 26-86 años). Abuso de alcohol en 61%. Tumor primario: lengua (120; 52%), suelo de boca (91; 40%), encía (11; 5%) y labio (7; 3%). cT1: 119 (52%) y cT2: 110 (48%).
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	<p>Linfogammagrafía dinámica con sulfuro de renio coloidal marcado con <sup>99m</sup>Tc. SPECT/CT, desde julio 2011.</p> <p>Sonda gamma manual portátil en la cirugía.</p> <p>Estudio histopatológico de rutina y de muestras congeladas. Los cortes congelados se obtuvieron de cortes de 2 mm de grosor de cada ganglio, que permiten el diagnóstico a tiempo (peroperatorio). Después se analizaron todos los cortes de los GCs FFPE. Sobre cada corte del GC se practicaba el SSS obteniendo cuatro cortes de 200 µm de grosor para estudio con tinción de H&amp;E-safran y estudio IHQ con anticuerpos pan-citoqueratina AE1/AE3.</p> <p>La pieza entera de la ND se analizó siguiendo el protocolo de rutina: dos secciones para tinción con H&amp;E-safran de cada corte de 2 mm de grosor de cada ganglio.</p> <p>Si el análisis de la sección congelada era positivo, se realizaba una ND completa (niveles I a IV) en el mismo acto quirúrgico.</p> <p>Si era positivo en el análisis diferido de rutina, se programaba una reintervención para ND completa.</p>
<b>Test de referencia</b>	
	<p>En el estudio primario, ND a todos. En el de validación, ND sólo si BGC es positiva.</p> <p>Los hallazgos histopatológicos de la BGC entre los pacientes con GC positivo fueron: 29 (63,0%) de pacientes tenía 1 ganglio positivo por paciente, 14 (30,4%) tenían 2 ganglios positivos y 3 (6,5%) tenían 3. En 9 (19,6%) pacientes se encontró diseminación extracapsular;</p>

Estudio	Moya-Plana y cols (123), 2018
	<p>en 18 (39,1%) sólo se encontraron micrometástasis y en 28 (60,9%) pacientes, se encontró al menos una macrometástasis. A todos los pacientes se les hace seguimiento cada 3 meses durante los primeros 3 años, luego, cada 6 meses durante 2 años; después, anualmente los siguientes 5 años.</p>
Resultados	
De efectividad diagnóstica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de detección de los GC: 93,9% (215/229).</li> <li>• Número medio de GC por paciente en la linfogammagrafía fue de 2,0 (rango, 1-8) y en la cirugía usando la sonda gamma fue de 2,5 (rango, 1-9).</li> <li>• Tasa de positividad de GC: 21,4% (46/215).</li> <li>• Factores predictores de positividad de GC: localización del tumor primario (lengua móvil, 29,9% vs 11,2%; p=0,0009), estadio T (T1 16,7 % vs T2 28,0%; p=0,028), diseminación perineural (38,8% vs 16,3%; p=0,0007), afectación linfovascular (55,2% vs 16,1%; p&lt;0,0001) y DOI ≥ 5 mm (37,5% vs 10,0%; p=0,0002).</li> <li>• Recurrencia en 17,6% (38/215), siendo recurrencia local aislada en 14 (6,5%), recurrencia ganglionar aislada en 18 (8,4%) y ambas en 6 (2,8%).</li> <li>• De las 18 recurrencias ganglionares aisladas, 11 fueron FN y 7 VP de la BGC.</li> <li>• El VPN de la BGC de 92,7% (cuando la prueba de referencia es el seguimiento clínico).</li> <li>• De las 38 recurrencias, 32 (69,6%) de los GCs se localizaron en el nivel IIA mientras que los otros 6 (13%) en los niveles IIA, IIB o III.</li> <li>• El análisis multivariante indicó que los factores asociados de forma significativa a la recurrencia fueron la localización del tumor (lengua móvil frente al resto, HR=2,8 (IC 95%: 1,4-5,7; p=0,004) y el estadio tumoral (T2 vs T1, HR=2,9 (IC 95%: 1,5-5,6; p=0,002).</li> <li>• Entre estos 18 pacientes con recurrencia ganglionar aislada, 9 fallecieron (4 habían sido GC negativos y 5 GC positivos), por lo que la OS a los 3 años tras recurrencia ganglionar aislada fue de 55,6%.</li> <li>• A los 5 años, un 80,0% de pacientes estaba libre de recurrencia y el 90,4% estaba libre de recurrencia nodal aislada.</li> <li>• 17 pacientes presentaron un segundo tumor del tracto aerodigestivo.</li> <li>• 55 pacientes fallecieron, de los cuales 20 (36,4%) murieron del OSCC inicial.</li> <li>• La OS para el grupo de BGC, a los 3 y 5 años fue de 87,3% y 77,3%, respectivamente.</li> <li>• No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en RFT a los 5 años entre grupo ND sistemático y BGC (77,7% vs 80,7%; p=0,84) ni OS a los 5 años para ambos grupos (78,7% vs 76,4%; p=0,73).</li> <li>• Los pacientes con GC positivos presentaron mayor riesgo de recurrencia ganglionar, menor probabilidad de poder ser sometidos a una cirugía de rescate y menor tasa de supervivencia que los pacientes con GC negativos (72,7% vs 28,6%).</li> </ul>

Estudio	Moya-Plana y cols (123), 2018
	<ul style="list-style-type: none"> <li>De los 8 (4%) pacientes con afectación contralateral, la BGC detectó 2 y se les practicó ND bilateral. En ninguno se produjo recurrencia.</li> <li>Tasa de pacientes sin recurrencia ganglionar aislada a los 5 años en el primer grupo fue de 93,4% si GC negativo y del 68,6% si GC había sido positivo; y en el segundo grupo, estos mismos resultados fueron 92,5% y 85,1%, respectivamente.</li> </ul>
De seguridad.	<p>Se analizó la morbilidad en términos de: hematoma en el cuello o infección en cuello que requirieran nueva cirugía; fístula de quilo, cualquier daño o alteración en hombro, parálisis de la rama mandibular marginal del nervio facial (incluso transitoria) y problemas con la cicatriz.</p> <p>Mayor morbilidad, estadísticamente significativa, en el grupo de ND sistemática frente al grupo de BGC: 28% vs 8% (<math>p &lt; 0,0001</math>) presentaban al menos una complicación, siendo la más frecuente la parálisis facial transitoria (10%).</p>
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	<p>Los pacientes sometidos a BGC presentaron menos complicaciones que aquellos sometidos a ND y en el seguimiento se comprobó que no se produjeron recurrencias. La RFT y OS a los 5 años fue similar entre ambos grupos.</p> <p>La BGC es un procedimiento seguro y efectivo para el manejo de pacientes con OSCC cT1/T2N0, pues no supone un detrimento en la supervivencia y es beneficioso en términos de menor morbilidad. Se recomienda realizar ND sólo si la BGC ha sido positiva.</p>
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	No se hizo declaración sobre posibles conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

Estudio	Riese y cols (122), 2018
País, Región.	Ulm, Alemania.
Objetivo	<p>Estudiar si la BGC puede ser un método adecuado para evitar la END en pacientes con OSCC cN0 en estadio precoz.</p> <p>También, estudiar la capacidad para identificar y extirpar ganglios linfáticos en el área de drenaje del tumor que pudieran haber quedado tras la ND convencional.</p>
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Cohorte consecutiva no-randomizada. Estudio retrospectivo.

<b>Estudio</b>	<b>Riese y cols (122), 2018</b>
Periodo de estudio	
Tiempo de seguimiento	
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	36
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	Pacientes con OSCC, cN0, cM0 según clínica, CT, RM o PET.
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	24 (66,6%) hombres y 12 (33,3%) mujeres. Edad media de 62,8 años (rango, 29-81 años). 16 en suelo de boca, 10 tumores de lengua, 4 reborde alveolar de mandíbula inferior, 2 de mucosa bucal, 2 de región retromolar mandibular y 1 en región retro-faríngea.
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar; SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Linfogammagrafía, con SPECT/CT. 4 inyecciones peritumorales de 40 MBq de <sup>99m</sup> Tc-nanocoloides de albúmina (Nanocoll) en 0,2 ml de solución salina. Estudio dinámico: secuencia de 60 frames de 10 s inmediatamente después de la inyección, seguida de una segunda secuencia de frames de 120 s hasta los 30 min. Estudio planar anterior y lateral a los 30, 60 y 120 min, de 5 minutos. Se localizó el GC con la sonda gamma y se marcó su posición sobre la piel.
<b>Test de referencia</b>	
	Al día siguiente de la detección del GC, se realizó la resección del tumor primario y ND selectiva uni o bilateral a todos los pacientes. Se utilizó la misma sonda gamma que para la detección del GC. GC FFPE. Secciones de 150 micras y se tiñeron con H&E; también se hizo estudio IHQ con anti-citoqueratina (AE1/AE3).
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Tasa de detección de GC de la BGC fue de 97,2% (35 de 36 pacientes). Se detectaron 109 GCs en total, 3,03 por paciente, rango de 1-6. La BGC detectó metástasis en 12 de 36 pacientes (33,3%), 7 eran metástasis y 5 micrometástasis. No se detectaron ITCs en ningún paciente. En 4 pacientes se detectó 1 micrometástasis; en 5 pacientes, 1 metástasis; en 2 pacientes, 2 metástasis; y en 1 paciente, 1 metástasis y 1 micrometástasis. En total, en 1 paciente se incrementó el estadio a pN2b mientras que los otros 11 pacientes se clasificaron como pN1.

<b>Estudio</b>	<b>Riese y cols (122), 2018</b>
	Número de pacientes con GC VP fueron 12 y no se encontraron FN. VPN fue del 100%. La cirugía detectó un patrón de drenaje tanto ipsi como contralateral en 18 pacientes (50%), en 47,2% (n=17) sólo GC ipsilaterales y en 2,8% (n=1) sólo contralateral.
De seguridad.	No se mencionaron.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	La BGC es un método preciso para realizar el mapeo linfático y para identificar los patrones de drenaje de cada paciente con OSCC en estadio precoz. Sería tan efectiva para detección de ganglios cervicales afectados como la END bilateral. Podría evitar hasta un 70% el sobretratamiento y la morbilidad asociada a la END.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

<b>Estudio</b>	<b>Abdul-Razak y cols (37), 2017.</b>
País, Región.	Australia.
Objetivo	Estudiar la capacidad diagnóstica de la BGC en OSCC en el contexto australiano.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio prospectivo, unicéntrico.
Periodo de estudio	2011-2014
Tiempo de seguimiento	
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	30
N pacientes perdidos en el seguimiento	0
Criterios de inclusión	Pacientes con diagnóstico nuevo de OSCC y confirmación por biopsia de cT1/T2N0.

<b>Estudio</b>	<b>Abdul-Razak y cols (37), 2017.</b>
Criterios de exclusión	Tumor secundario o recurrente, presencia de metástasis a distancia, tratamientos previos que puedan haber alterado el drenaje linfático regional, ECOG >2, menores de 18 años.
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	17 hombres y 13 mujeres. Edad mediana de 55 años (rango, 27-89). 87% de los tumores eran de lengua. 83% unilaterales. Profundidad media de 9 mm (rango, 1,5-22,0 mm).
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Linfogammagrafía con sulfuro de coloide marcado con <sup>99m</sup> Tc, en las 24 h previas a la cirugía. Inyección submucosa de 40 MBq (el día de la cirugía) o 100 MBq (el día previo a la cirugía), en los cuatro cuadrantes alrededor del tumor primario. Estudio dinámico durante 5 min seguido de imágenes planares hasta la visualización del GC o un máximo de 90 min. SPECT/CT para mejorar la localización anatómica del GC. Inyección submucosa de colorante azul patente V ( <i>Patent Blue V</i> ) de forma preoperatoria (2 ml, en los 4 cuadrantes). Se utiliza la sonda manual gamma y la visualización del GC. Se extraen todos los GC y después, la radiactividad de fondo debe ser <10% de la radiactividad del nódulo más radiactivo para asegurarse de haber extraído todos los GCs.
<b>Test de referencia</b>	
	Después de la BGC a todos los pacientes se les realiza END. Si tumor claramente unilateral, se realiza disección de niveles 1-3 homolateral. Si el tumor está en la línea media, la ND de niveles 1-3 será bilateral. Los GCs se estudiaron tras tinción con H&E y se hizo estudio IHQ con anticuerpos pan-citoqueratina (AE1/AE3) con SSS de 200 micras.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	En todos los pacientes se identificaron GCs. El número mediano de GCs por paciente: 3 (rango, 1-14), media de 2,1 niveles, con 15 pacientes (50%) GC positivos. Tamaño medio de depósito tumoral mayor de 3,2 mm (0,5-11,0 mm). Ninguno presentó diseminación extracapsular. END: de media, se extrajeron 29 (rango, 9-60) ganglios de cada paciente. De los 15 pacientes con BGC positiva, 7 (47%) presentaron otros ganglios linfáticos afectados según la END. El tamaño medio de depósito tumoral mayor de 4,2 mm (0,5-11,0 mm) y 2 presentaron diseminación extracapsular. En los 15 casos de BGC negativa, ninguno de los ganglios no-centinela extraídos contenía metástasis y ningún paciente desarrolló recurrencia tumoral. BGC: Se y Sp=100% (IC 95%: 79,6-100%), VPn=100% (IC 95%: 79,6-100%).

<b>Estudio</b>	<b>Abdul-Razak y cols (37), 2017.</b>
	Se detectó drenaje linfático aberrante en un 40% de pacientes, de los cuales, un 8% tuvieron una BGC positiva, que no se hubieran detectado haciendo sólo END. Entre un 10-30% de tumores unilaterales presentaron drenaje bilateral o contralateral, y un 40% de tumores de la línea media presentaron drenaje unilateral.
De seguridad.	No se menciona nada sobre seguridad.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	Hasta en un 50% de pacientes cT1/T2N0 hay metástasis ganglionares ocultas y la BGC es capaz de detectarlas. Destacan las ventajas de la BGC frente a la END, incluyendo la identificación de patrón individual de drenaje. Consideran que existe suficiente evidencia sobre la exactitud diagnóstica de la BGC para ser una alternativa a la END sin que comprometa la seguridad oncológica (OS y RFS).
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

<b>Estudio</b>	<b>Chandra y cols (114), 2017.</b>
País, Región.	India.
Objetivo	Estudiar el valor añadido de la BGC con SPECT/CT frente a la linfogammagrafía planar.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio retrospectivo.
Periodo de estudio	
Tiempo de seguimiento	
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	44
N pacientes perdidos en el seguimiento	0
Criterios de inclusión	OSCC cN0 que van a estudiarse mediante BGC y someterse posteriormente a ND selectiva (niveles I-IV).
Criterios de exclusión	

Estudio	Chandra y cols (114), 2017.
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	37 hombres y 7 mujeres. Edad media de 46 años. Localización del tumor primario: lengua (n=40; 91%) y mucosa bucal (n=4; 9%). 25 (57%) eran T1 y 19 (43%) eran T2.
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Protocolo de 1 solo día. Inyección de 0,5 mCi (15 MBq) de nanocoloide de albúmina marcada con <sup>99m</sup> Tc en 2-4 puntos peritumorales. Se utilizó una gammacámara de doble cabezal. Estudio dinámico en posición de decúbito supino inmediatamente después de la inyección y en proyección anteroposterior durante 20 minutos. Linfogammagrafía planar estática anterior y lateral y posterior SPECT/CT. Se marcaron los GCs con una fuente de cobalto 57 Sonda gamma manual intraoperatoria (Neo2000). Se extirparon todos los ganglios 8-10 veces más radiativos que la radiactividad de fondo.
<b>Test de referencia</b>	
	Se hizo ND selectiva a todos los pacientes. El estudio histopatológico demostró metástasis ganglionares ocultas en 13 (29,5%) pacientes.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	BGC: Se=76%, Sp=100%, VPN=91% y VPP=100%. Se extirparon 179 GCs, una media de 4,06 por paciente. El estudio planar detectó 75 focos hiperactivos, con una media de 1,7 por paciente mientras que el SPECT/CT detectó 92 y una media de 2,09 por paciente. SPECT/CT identificó más GCs en 31% pacientes (4/44), es decir, que en estos 4 pacientes no se hubieran detectados los GCs si sólo se hubiera realizado linfogammagrafía planar. 1 paciente negativo en ambas que se detectó sólo mediante la sonda intraoperatoria. En 9% pacientes (4/44) se detectó drenaje contralateral mediante ambos SPECT/CT y estudio planar. SPECT/CT detectó más GCs contralaterales que la linfogammagrafía planar. La tasa de detección con estudio planar, SPECT/CT y sonda gamma fue de 93%, 95% y 97%, respectivamente.
De seguridad.	No se mencionaron.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	El uso preoperatorio de SPECT/CT añadido a la imagen planar permite detectar un mayor número de GCs. La SPECT/CT tiene mayor resolución de imagen y mayor Se, lo que contribuye a mejorar la precisión en el procedimiento quirúrgico.

<b>Estudio</b>	<b>Chandra y cols (114), 2017.</b>
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

<b>Estudio</b>	<b>Goda y cols (126), 2017.</b>
País, Región.	Japón.
Objetivo	Determinar la función de los niveles de IL-6 en pacientes en estadio precoz de OSCC establecido por BGC.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio prospectivo. Unicéntrico.
Periodo de estudio	Septiembre de 2006 y junio de 2013.
Tiempo de seguimiento	No se menciona.
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	53
N pacientes perdidos en el seguimiento	0
Criterios de inclusión	OSCC cT1/T2N0 por clínica, CT o RM, candidatos a resección radical y BGC.
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	31 (58,5%) hombres y 22 (41,5%) mujeres. Edad mediana de 68,5 (rango, 40-91). Estadio I: n=24 (45,3%) Estadio II: n=27 (50,9%) Estadio IV: n=2 (3,8%) Tumores de lengua: n=24 (45,3%) Gingivales: n=23 (43,4%) Suelo de boca: n=4 (7,5%) Mucosa bucal: n=1 (1,9%) Labio: n=1 (1,9%)
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador.	• <b>BGC</b> el día previo a la cirugía. Inyección de 74 MBq de <sup>99m</sup> Tc-coloide (0,4 ml) en 4 puntos alrededor del tumor primario.

Estudio	Goda y cols (126), 2017.
<p>Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.</p>	<p>Se midió la radiactividad de los ganglios en el momento de la cirugía mediante la sonda gamma Neo2000. El GC se dividió en dos partes; una se analizó mediante cortes de 200 micras teñidas con H&amp;E y la otra se analizó mediante OSNA para calcular el número de copias de mRNA de la citoqueratina-19 (CK-19), con punto de corte de 300/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antes de la cirugía se determinó el nivel de IL-6 mediante ELISA (punto de corte de 20,0 pg/ml) en los 53 pacientes.</li> </ul>
<b>Test de referencia</b>	
	Se hizo ND en los que se consideraron positivos a metástasis, bien tras estudio histopatológico o genético.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>Número medio de GC por paciente: 1,9 (rango, 1-5). BGC: VP=10, FP=0, FN=4 y VN=39. Exactitud diagnóstica de 92,5% (49/53 casos), tasa de GCs positivos del 18,9% (10/53), tasa de FN de 28,6% (4/14). En los 46 pacientes pT1-2, la exactitud diagnóstica fue de 91,3% (42/46 casos), tasa de GCs positivos del 13,0% (6/46), tasa de FN de 40% (4/10). En los 7 pacientes pT3-4, la exactitud diagnóstica fue de 100% (7/7 casos), tasa de GCs positivos del 57,1% (4/7), tasa de FN de 0% (0/4). En los 4 FN de la BGC se produjeron recurrencia local o metástasis cervicales. No se encontró asociación entre GCs metatásicos y el nivel de IL-6 (p=0,73). En pacientes con BGC negativa, la OS y DFS fueron significativamente superiores. En pacientes con BGC negativa y bajos niveles de IL-6, la OS y DFS fueron del 100%.</p>
De seguridad.	No se mencionaron.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	<p>La estadificación con BGC y determinación de niveles de IL-6 preoperatorios tienen un alto valor pronóstico en pacientes con OSCC, y la IL-6 podría estar asociada a un peor pronóstico. La presencia de FN de la BGC puede estar relacionada con la falta de un estudio intraoperatorio que permita un diagnóstico rápido y preciso. Por eso proponen estudiar también los niveles de IL-6. Si la IL-6 estuviera elevada, se podría iniciar tratamiento adyuvante precoz, incluso aunque el paciente esté en un estadio precoz, pero en este estudio no se ha podido confirmar su relación por el escaso número de pacientes incluidos.</p>
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	No se menciona nada respecto a posibles conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio recibió financiación de una beca pública.

<b>Estudio</b>	<b>Miura y cols (111), 2017.</b>
País, Región.	Japón.
Objetivo	Estudiar la factibilidad y efectividad de la BGC en pacientes con OSCC cN0.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio prospectivo de fase II, multicéntrico (10 centros).
Periodo de estudio	Octubre 2009 a diciembre 2011.
Tiempo de seguimiento	52,0 meses (rango, 40-68 meses).
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	57
N pacientes perdidos en el seguimiento	Ninguno.
Criterios de inclusión	Pacientes con OSCC confirmado histológicamente, sin tratamiento previo, cN0, con T2 avanzado (T2 con diámetro $\geq 3$ cm o cualquier T2 con un tumor a una profundidad $\geq 5$ mm) o T3.
Criterios de exclusión	Sospecha clínica de adenopatías en cuello, embarazo, tumores malignos primarios múltiples, tratamientos previos.
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	42 (73,7%) hombres y 15 (26,3%) mujeres. Edad mediana 63 (rango, 30-85). Lengua (n=49; 86%), FOM (n=4; 7%), reborde alveolar (n=3; 5,3%) y mucosa bucal (n=1; 1,8%). cT2: n=50 (87,7%). cT3: n=7 (12,3%).
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Inyección submucosa de 74 MBq de $^{99m}\text{Tc}$ -fitato en 1 ml, 24 horas antes de la cirugía, en 4 puntos alrededor del tumor primario. Linfogammagrafía planar o con SPECT. Durante la cirugía, se utilizó una sonda gamma manual Neo2000 (Neoprobe, OH, USA) en 7 centros y una sonda Navigator <sup>TM</sup> GPS en 3 centros. Los ganglios detectados por la sonda gamma fueron extraídos y se sometieron a análisis histopatológico intraoperatorio, se cortaron en bloques de 2 mm y de cada bloque se hicieron cortes de 4 micras para análisis intraoperatorio de multicortes

<b>Estudio</b>	<b>Miura y cols (111), 2017.</b>
	congelados. Además, otros cortes se tiñeron con H&E y anti-citoqueratina AE1/AE3 para diagnóstico final posoperatorio. Los ganglios no positivos (ganglios no-centinelas) se dividieron longitudinalmente en 2 muestras y un único corte representativo se tiñó con H&E para diagnóstico final posoperatorio.
<b>Test de referencia</b>	
	Durante la cirugía se hizo resección del tumor primario y ND selectiva con disección de la cadena del GC. Los pacientes con GC positivo se sometieron a ND terapéutica de los niveles I-IV, mientras que en los pacientes con GC negativo se realizó ND ipsilateral profiláctica de los niveles I-III. Al final de la cirugía, todos los ganglios no-centinelas también fueron extraídos y analizados.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Se detectaron 196 GC en los 57 (100%) pacientes incluidos. Número mediano de GC detectados por BGC por paciente: 3 (rango, 1-7). De los 196, 35 (17,8%) fueron positivos a metástasis por BGC. Tras ND, 35 fueron negativos a metástasis y 22 fueron positivos. De estos 22, 20 (90,9%) tenían metástasis en el GC (macrometástasis en 13 y micrometástasis en 7), mientras que los 2 casos restantes tenían metástasis en ganglios no-centinelas (eran 2 FN de la BGC). De los 22 positivos, 21 fueron positivos en la cadena ganglionar y uno fuera de ella (1 FN de la disección). Tasa de FN (FN/VP+FN) de la disección GC fue de 4,5% (1/22; IC 95%: 0,1-22,8). La Se de la disección GC fue del 95,5% (21/22) y el VPN del 97,1% (34/35). BGC: VP=20, FP=2, FN=2, VN=33. Tasa de FN=9,1% (2/22; IC 95%: 1,1-29,1). La Se fue de 90,9% (20/22) y VPN de 94,3% (33/35). Todas las macrometástasis se detectaron en el análisis intraoperatorio; 5 de las 8 micrometástasis no se detectaron en el análisis intraoperatorio; 5 ITCs se detectaron en 4 pacientes en el estudio posterior histopatológico y 1 en el intraoperatorio. Concordancia entre el resultado del GC a partir de los cortes congelados intraoperatorios y el estudio histopatológico fue de 97,4% (191/196). Se del estudio intraoperatorio fue del 85,7% (30/35) y Sp del 100% (30/30). La OS a los 3 años fue del 89,5% (IC 95%: 0,78-0,95). La supervivencia de los pacientes con GC negativo fue significativamente mayor que la de los positivos (p=0,047). La DSS a los 3 años fue de 82,5% (IC 95%: 0,70-0,90) y no hubo diferencias significativas entre los pacientes con GC positivo y GC negativo (p=0,058). 47 pacientes vivos sin evidencia de enfermedad, 6 fallecidos por tumor primario y 4 fallecidos por otro segundo tumor.
De seguridad.	No se mencionaron.

<b>Estudio</b>	<b>Miura y cols (111), 2017.</b>
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	La BGC es un método adecuado para estadificación de pacientes cN0 y fiable para determinar el nivel adecuado de ND.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores declararon no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio recibió financiación del Ministerio de Sanidad de Japón a través de una beca de investigación.

<b>Estudio</b>	<b>Hiraki y cols ( 130 ), 2016.</b>
País, Región.	Japón
Objetivo	Estudiar los beneficios de la BGC en OSCC cN0, para comparar la supervivencia de pacientes con OSCC tratados con cirugía sola frente a los tratados con cirugía y BGC. También se analizaron las complicaciones y estrés quirúrgico de la BGC.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio retrospectivo, unicéntrico.
Periodo de estudio	2006 a 2013.
Tiempo de seguimiento	Mediano de 43,6 ± 24,7 meses. Para grupo I: 46,6 ± 23,2 meses. Para grupo II: 38,5 ± 26,1 meses.
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	125: cohorte I de 78 tratados sólo con cirugía y cohorte II de BGC y aquellos positivos, tratados después con cirugía.
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	Pacientes con OSCC cN0. Ninguno había recibido tratamiento previo.
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	Cohorte I: 55 hombres y 23 mujeres. Edad media de 65,4 años. Localización del tumor primario: lengua (n=50), encía inferior (n=13), encía superior (n=7), mucosa bucal (n=5) y suelo de boca (n=3). 34 pacientes eran T1 y 44 eran T2.

<b>Estudio</b>	<b>Hiraki y cols ( 130 ), 2016.</b>
	<p>Cohorte II: 29 hombres y 18 mujeres. Edad media de 65,5 años. Localización del tumor primario: lengua (n=29), encía inferior (n=9), encía superior (n=3), mucosa bucal (n=3) y suelo de boca (n=3). 14 pacientes eran T1 y 33 eran T2.</p>
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
<p>Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.</p>	<p>Protocolo de dos días. Inyección submucosa de 37 MBq de <sup>99m</sup>Tc-fitado en 4 sitios alrededor del tumor. Se hizo SPECT/CT a las 2 horas para identificar el GC. En la cirugía se usó una sonda manual gamma. Durante la cirugía, de cada ganglio se obtuvieron secciones de 4 micras a intervalos de 2 mm y se examinaron tras tinción con H&amp;E.</p>
<b>Test de referencia</b>	
	<p>Los pacientes con ganglios positivos en el examen intraoperatorio, se trataron con RND o MRND y después los GCs de estos pacientes se estudiaron histopatológicamente (cortes FFPE). Seguimiento clínico estrecho cada 2 semanas y CT, MR y eco cada 3 meses.</p>
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	<p>Tasa de detección de GCs del 100%. Número medio de GCs extirpados de 2,1 por paciente (rango, 1-5 ganglios). En 46 de 47 pacientes, se extirparon sólo los GCs ipsilaterales. En el grupo de sólo cirugía, se produjeron 12 recurrencias locales del tumor primario y 16 metástasis cervicales. En el grupo de BGC y escisión, el análisis intraoperatorio detectó micrometástasis en 9 pacientes que se sometieron a ND; 6 recurrencias locales y 2 recurrencias cervicales en el seguimiento. BGC: VP=9, FP=6, FN=2 y VN=30. VPN=94% (30/32). Tasa de FN=18% (2/11). Tasa de recurrencias cervicales fue menor en el grupo de BGC + escisión frente al grupo de sólo escisión (4,9% vs 24,2%, respectivamente; p&lt;0,05). Número de fallecidos en el grupo de BGC + escisión frente al grupo de sólo escisión fue de 1 vs 12, respectivamente. La OS a 5 años en el grupo de BGC + escisión frente al grupo de sólo escisión fue de 97,5% vs 84% (p&lt;0,05).</p>
De seguridad.	<p>En el grupo de BGC + escisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• el tiempo requerido para extraer los GCs fue de 9,2 minutos por GC.</li> <li>• la longitud de la cicatriz de 53 mm.</li> <li>• el estrés de la BGC fue mínimo.</li> </ul>

<b>Estudio</b>	<b>Hiraki y cols ( 130 ), 2016.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>no se encontraron complicaciones como hematoma en cuello, parálisis facial, infección post-quirúrgica ni limitación del movimiento del brazo.</li> </ul>
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	La BGC es un método mínimamente invasivo y muy fiable para realizar la estadificación de OSCC. Además, reduce la tasa de metástasis cervicales secundarias y mejora la OS de pacientes con estadio I y II.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	No se menciona nada respecto a conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	No se menciona nada respecto a si hubo o no fuentes de financiación del estudio.

<b>Estudio</b>	<b>Sollamo y cols (128), 2016</b>
País, Región.	Helsinki, Finlandia
Objetivo	Estudiar la utilidad de la BGC en pacientes con SCC de <b>labio</b> .
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Revisión retrospectiva de los pacientes con cáncer de labio tratados en un hospital terciario.
Periodo de estudio	Enero de 2001 a marzo de 2012.
Tiempo de seguimiento	Los pacientes de alto riesgo se siguieron durante 5 años y los de bajo riesgo se derivaron a sus centros de atención primaria. El seguimiento medio fue de 53 meses (rango, 0-123 meses).
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	26
N pacientes perdidos en el seguimiento	1
Criterios de inclusión	Cáncer escamoso de labio, N0, grosor del tumor $\geq 5$ mm, diámetro $\geq 20$ mm y/o grado histopatológico moderado a pobremente diferenciado.
Criterios de exclusión	
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas.	16 (62%) hombres y 10 (38%) mujeres. Edad media de los hombres fue de 70,8 (rango, 40,1-83,4) años y la de las mujeres, 74,6 (rango, 54,3-87,3) años. 19 pacientes tuvieron tumor pT1 y 7 pacientes, pT2. 23 (88,5%) en labio superior y 3 (11,5%) en labio inferior. Diámetro medio del tumor de 16 mm (rango, 5,0-32,0 mm).

<b>Estudio</b>	<b>Sollamo y cols (128), 2016</b>
Otras patologías.	Grosor medio del tumor fue de 5,7 mm (rango, 1,0-13,0 mm). 13 bien diferenciados y 13 moderadamente diferenciados.
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radio trazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Linfogammagrafía estática el día anterior a la cirugía en 23 pacientes y en el mismo día en 3 pacientes. Se adquirieron imágenes planares en 22 pacientes y por SPECT en 4 pacientes. Se utilizó sonda manual para localizar el GC intraoperatoria (Neoprobe y Europrobe). Se inyectó azul de metileno peritumoral sólo en los primeros 5 pacientes.
<b>Test de referencia</b>	
	Los GC se fijaron en formalina y se hicieron cortes de 1 mm. Se utilizó la tinción con H&E y se hizo estudio IHQ con citoqueratina AE1/AE3 en 15 pacientes (57,7%).
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Número medio de GCs visualizados en la linfogammagrafía fue de 4,8 mientras que el número medio de GC extraídos en la cirugía fue de 5,2. 3 de los 26 pacientes presentaron BGC positiva. 2 pacientes presentaron recurrencia, uno de ellos había tenido BGC positiva (la recurrencia fue a los 19 meses; se trató con cirugía y sigue vivo tras 2 años de seguimiento) y el otro presentó una BGC negativa (la recurrencia ocurrió a los 3 meses; el paciente rechazó tratamiento y abandonó el seguimiento).
De seguridad.	La BGC fue bien tolerada. No se produjeron infecciones en la herida, ni dehiscencias, ni hematomas ni seromas de importancia clínica. Sólo 1 paciente presentó una complicación asociada a la BGC: disfunción transitoria de la rama marginal del nervio facial.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	La BGC es un método viable para estadificar pacientes con SCC de labio en estadio cN0. El procedimiento se puede realizar bajo anestesia general y ligera sedación y presenta un riesgo muy bajo de complicaciones.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

<b>Estudio</b>	<b>Stoeckli y cols (127), 2016</b>
País, Región.	St Gallen, Suiza.
Objetivo	Presentar los resultados de la BGC en pacientes con OSCC de <b>suelo de boca</b> .
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio prospectivo de una muestra consecutiva de pacientes tratados con BGC por OSCC precoz (T1/T2) y cNO.
Periodo de estudio	
Tiempo de seguimiento	Dos años como mínimo.
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	40 (de una cohorte de 156 pacientes) seleccionados por tipo de tumor de suelo de boca.
N pacientes perdidos en el seguimiento	
Criterios de inclusión	Pacientes con tumor precoz de suelo de boca, con seguimiento mínimo de 2 años.
Criterios de exclusión	No se mencionan.
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	No se aportan datos de edad ni sexo.
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radio trazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Protocolo de un día. Estudio dinámico y linfogammagrafía estáticas y SPECT/CT. No se utilizó tinta azul. Se usó una sonda gamma manual durante la intervención quirúrgica.
<b>Test de referencia</b>	
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Tasa de detección del GC en 39 de los 40 pacientes (98%). En total, 22 GCs en nivel I, de los cuales 8 (36%) se detectaron con linfogammagrafía y 11 (50%) con SPECT/CT mientras que los 11 (50%) restantes sólo durante la cirugía.

Estudio	Stoeckli y cols (127), 2016
	Se detectaron metástasis ocultas en 11 (28%) de los 39 GCs. 11 VP, 27 VN, 1 FP y 1 FN. VPN fue de 96,4%. Tasa de FN [FN/(FN+VP)] fue de 8,3%. Porcentaje de pacientes con BGC negativa que sufre recurrencia cervical: 3,6% (1 paciente).
De seguridad.	
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	La BGC en tumores de base de boca supone un reto por el efecto <i>shine-through</i> por el punto de inyección en el tumor primario. Es posible que nuevos trazadores como <sup>99m</sup> Tc-tilmanocept puedan contribuir a evitar este artefacto. A pesar de ello, los autores recomiendan la exploración superselectiva guiada con sonda gamma para detección de GC en tumores OSCC de suelo de boca. El nivel I debe explorarse en todos los pacientes, independientemente de la visualización de GCs en nivel II u otros niveles. Para tumores de suelo de boca en la línea media es obligatorio realizar exploración bilateral.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	No se menciona nada respecto a si los autores tuvieron o no conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	No se menciona nada respecto a si hubo o no financiación del estudio.

Estudio	Pedersen y cols (129), 2016.
País, Región.	Copenague, Dinamarca.
Objetivo	Estudiar la fiabilidad de la BGC en la práctica clínica e identificar parámetros clínicos e histológicos predictivos y pronósticos en pacientes con OSCC cT1/T2N0 para optimizar su manejo y tratamiento.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio retrospectivo de la base de datos de pacientes tratados en un único hospital.
Periodo de estudio	Abril de 2007 a diciembre de 2013.
Tiempo de seguimiento	Mediana de 32 meses (rango, 1-92 meses).
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	253
N pacientes perdidos en el seguimiento	

<b>Estudio</b>	<b>Pedersen y cols (129), 2016.</b>
Criterios de inclusión	Pacientes cT1 o T2 N0 tras examen clínico, CT y/o RM.
Criterios de exclusión	Pacientes sometidos a cirugía o RT previa por posible alteración del drenaje linfático.
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	145 (57%) hombres y 106 (43%) mujeres. Edad mediana de 63 años (rango, 30-95 años). 170 T1 y 83 T2. Tumor de lengua (n=106; 42%), FOM (n=120; 47%), encía (n=14; 6%), mucosa bucal (n=8; 3%) y retromolar (n=5; 2%).
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	Inyección submucosa de nanocoloide de albúmina marcada con <sup>99m</sup> Tc en 4 sitios peritumorales, en 0,2 ml. Dosis mediana de 57 MBq para el protocolo de un solo día (rango, 36-118 MBq) y de 114 MBq (rango, 55-124 MBq) para protocolo de dos días. Estudio dinámico y estático con SPECT/CT en todos los pacientes. Resección del tumor primario antes del examen del cuello para reducir la radiactividad perioperatoria. Los GCs se estudiaron mediante tinción con H&E y estudio con anticuerpos anti-citoqueratina AE1/AE3.
<b>Test de referencia</b>	
	Si BGC positiva, se propuso a los pacientes someterse a END (n=36). Si BGC negativa, el test de referencia fue el seguimiento clínico.
<b>Resultados</b>	
De efectividad diagnóstica.	Número mediano de GCs identificados de 3 (rango, 1-12). SPECT/CT demostró drenaje linfático bilateral en 32% de pacientes (en 80 de 253). En los 120 pacientes con tumores del suelo de la boca, este porcentaje fue del 43% (52 de 120). BGC fue positiva en 68 (27%) pacientes y negativa en 185. De los 68 pacientes con BGC positiva, 29% tenían más de 1 ganglio linfático afectado (20 de 68). De los 88 GCs positivos, sólo 2 tenían ITCs; 21, micrometástasis y 45, macrometástasis. Diseminación extracapsular en 21% de los pacientes con BGC positiva. Skip metástasis en nivel IV en 2 pacientes con tumores de lengua y en 1 paciente con tumor del suelo de la boca. A todos se les hizo ND y no se encontraron más metástasis. Diseminación al nivel IIB no esperada en 2 pacientes. De los 68 pacientes con BGC positiva, 36 se trataron con END (en 2 pacientes se detectaron más metástasis) mientras que 19 se sometieron sólo a RT adyuvante. Los otros 13 no eran candidatos a END o la rechazaron.

Estudio	<b>Pedersen y cols (129), 2016.</b>
	<p>Durante el seguimiento, 9 pacientes con BGC negativa desarrollaron metástasis cervicales. Además, 13 presentaron recurrencia del tumor primario y otras 3 personas, ambas. Siete pacientes, metástasis a distancia.</p> <p>El tiempo mediano hasta la recurrencia cervical fue de 8 meses (rango, 4-38 meses) en los que habían tenido BGC negativa (n=9) y de 13 meses (rango, 3-20 meses) en los que la BGC había resultado positiva (n=11).</p> <p>BGC: 9 FN, 176 VN, Se del 88% y VPN del 95%.</p> <p>Para tumores FOM, 91 VN, 6 FN, VPN de 94% y Se del 78%.</p> <p>Para tumores de lengua, 65 VN, 2 FN, VPN de 97% y Se del 94%.</p> <p>Para tumores de mucosa bucal, 5 VN, 1 FN, VPN de 80% y Se del 67%.</p> <p>Tasa de control global cervical de 96% (243 de 253).</p> <p>56 fallecieron, 6 siguen vivos con enfermedad y 191 siguen vivos sin enfermedad.</p> <p>OS, DSS y DFS fueron 78%, 93% y 83%, respectivamente.</p> <p>Los pacientes con ITCs y micrometástasis presentaron una menor DFS (p=0,8) y DSS (p&lt;0,01) en comparación a pacientes sin metástasis.</p> <p>Los <u>tumores de suelo de boca</u> presentaron una DFS de 83% y DSS de 96%, no diferentes estadísticamente a las de otros tumores.</p> <p>La invasión perineural, pobre diferenciación tumoral y máximo grosor eran predictores independientes de afectación ganglionar linfática, con un AUC de 0,75 (IC 95%: 0,68-0,81; p&lt;0,001). Utilizando estos parámetros, el riesgo de metástasis ganglionares ocultas era del 12% en tumores de bajo riesgo y del 70% en los de alto riesgo.</p>
De seguridad.	No lo estudiaron pero en sus conclusiones dicen que es segura.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	La BGC permite estadificar de forma precisa a los pacientes con OSCC precoz.
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	Los autores refirieron no tener conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	El estudio no recibió financiación de ningún tipo.

<b>Estudio</b>	<b>Tartaglione y cols (33), 2016</b>
País, Región.	14 centros hospitalarios europeos.
Objetivo	Analizar el papel de la BGC y comparar los métodos de la linfogramagrafía para mapeo ganglionar e identificación del GC en OSCC.
<b>Diseño del estudio</b>	
Tipo y características del estudio: Prospectivo o retrospectivo, unicéntrico vs multicéntrico, cómo fue la inclusión de pacientes, etc.	Estudio prospectivo, multicéntrico (14 centros), con inclusión consecutiva de pacientes denominado SENT ( <i>Sentinel European Node Trial</i> ).
Periodo de estudio	Octubre de 2005 a octubre de 2010.
Tiempo de seguimiento	
<b>Participantes</b>	
N pacientes incluidos	482 inicialmente. Finalmente analizados: 434 pacientes.
N pacientes perdidos en el seguimiento	48 por datos inadecuados.
Criterios de inclusión	OSCC cT1/T2N0. N0 por CT o RM.
Criterios de exclusión	Patologías previas en cuello o tratamiento previo de tumor primario o de cuello que pudieran haber alterado el drenaje linfático.
Características de los pacientes: Sexo. Edad. Patologías previas. Otras patologías.	257 hombres y 177 mujeres. Edad media de 60,8 años (rango de 28-92 años). Los tumores más frecuentes fueron: tumor de 2/3 anteriores de lengua (n=218; 50,2%), suelo de boca (n=110; 25,4%) y tercio posterior de lengua (n=44; 10,1%).
<b>Biopsia del ganglio centinela</b>	
Protocolo. Dosis de radiotrazador. Estudio dinámico, planar, SPECT, PET. Tinción con colorantes. Estudio histopatológico. Multisección. IHQ.	<sup>99m</sup> Tc-HSA Nanocoll (GE Healthcare) en 395 (91%) pacientes y <sup>99m</sup> Tc-Nanocis (CIS Bio) en 39 (9%) de pacientes. Radioactividad media inyectada de 47 MBq (rango, 10-94 MBq) en el protocolo de un solo día y 70 MBq (rango, 23-175 MBq) en el de dos días. Volumen inyectado medio de 0,4 ml (rango, 0,2-1 ml). Protocolo de un día en 64% de los pacientes. En el resto el de dos días. Inyección submucosa en 4 (2-6) puntos peritumoral. Adquisición dinámica a los pocos minutos de la inyección con gammacámara en proyección anterior en 338 pacientes (78%). Imágenes dinámicas a los 5-30 minutos, con colimador LEAP

Estudio	Tartaglione y cols (33), 2016
	<p>(11%) o LEHR (89%); ventana de energía del 20% centrada a 140 KeV, zoom de 1,5 y matriz de 128x128 o 256x256.</p> <p>En 45% de pacientes, se adquirieron imágenes planares estáticas tempranas, en proyecciones anterior, lateral y oblicua.</p> <p>Se marcó la piel sobre el GC con tinta indeleble en 404 (93%) pacientes.</p> <p>Se hicieron imágenes de SPECT en 200 (46%) pacientes.</p> <p>SPECT/CT se realizó en 126 (39%) pacientes.</p> <p>Con sonda gamma manual se detectó el GC para dirigir la incisión y realizar BGC intraoperatoria; se confirmó la radiactividad de la pieza extraída y se consideró como valor de <i>cut-off</i> para GC, una radiactividad 3 veces superior a la actividad de fondo. Tras la extracción de los GCs se comprobó que en el paciente la radiactividad había decaído a nivel de actividad de fondo.</p> <p>En 127 (29%) pacientes se realizó inyección de unos 0,5 ml tinta azul (<i>Patent Blue V</i>).</p>
Test de referencia	
	<p>El GC se evaluó con SSS, tinción con H&amp;E e IHQ con anticuerpos anti-citoqueratina AE1/AE3.</p> <p>Se realizó ND a los 105 pacientes con BGC positiva.</p>
Resultados	
De efectividad diagnóstica.	<p>Número total de BGC negativas: 329 (75,8%).</p> <p>Número total de BGC positivas: 105 (24,2%).</p> <p>El estudio dinámico identificó la cadena ganglionar primaria en todos los pacientes en un tiempo medio de 5 minutos. Sólo en 1 paciente, la linfogramagrafía no detectó ningún GC.</p> <p>Se extrajeron 723 estaciones ganglionares, con una media de 1,7 cadenas ganglionares por paciente (rango, 1-4). El número medio de GCs por cadena ganglionar fue de 1,9 (rango, 1-5).</p> <p>Se extrajeron 1.398 GCs radiactivos en los 434 pacientes, lo que da una media de 3,2 GCs por paciente (rango, 1-10).</p> <p>En 73 pacientes el drenaje linfático era bilateral, con un número medio de GCs de 3,9 (rango, 2-10).</p> <p>Se detectaron metástasis en el estudio histopatológico en 138 (9,9%) de los 1.398 GCs. De los 138 positivos, 108 (78%) estaban en las estaciones linfáticas principales y 24 (17%) en secundarias.</p> <p>En 361 (83%) pacientes el drenaje linfático era unilateral. Se detectó un <b>patrón de drenaje inesperado</b> en 69 (16%) pacientes.</p> <p>En 105 (24,2%) pacientes la BGC aumentó el estadio tumoral (detectó 135 GCs positivos).</p> <p>El número medio de GCs detectados por paciente con radiotrazador y con o sin tinta azul fue de 3,1 vs 3,2, y esta diferencia no fue significativa (<math>p=0,191</math>).</p> <p>Tampoco hubo diferencias significativas entre el número de GCs por paciente en el protocolo de 1 día frente al protocolo de dos días (3,20 vs 3,24; <math>p=0,240</math>), ni en la tasa de FN en el protocolo de 1 día que fue de 10,8% vs el de dos días, de 13,3% (<math>p=0,265</math>), ni entre la tasa de FN de SPECT vs linfogramagrafía planar (10,0% vs 13,5%; <math>p=0,297</math>).</p>

<b>Estudio</b>	<b>Tartaglione y cols (33), 2016</b>
De seguridad.	No se mencionan.
<b>Conclusiones de los autores del estudio</b>	<p>La BGC es la estrategia disponible más avanzada, multidisciplinar y en continuo desarrollo para reducir el riesgo de no detección de metástasis ocultas en pacientes con OSCC cT1/T2N0, y su papel resultaba clave para la toma de decisiones en la práctica clínica respecto a si realizar o no ND.</p> <p>El estudio dinámico es esencial para diferenciar entre GCs y ganglios de la segunda estación ganglionar.</p> <p>SPECT/CT ayuda en la localización de los GCs.</p> <p>El protocolo de un mismo día identifica mejor los GCs más relevantes.</p> <p>La tinta azul tiene un papel limitado en este tipo de estudios.</p>
<b>Posibles conflictos de interés.</b>	No se declararon posibles conflictos de interés.
<b>Financiación del estudio.</b>	No se declararon fuentes de financiación del estudio.

