

# Capítulo 38

Biopsia de los ganglios centinelas  
cervicales en el carcinoma de  
células escamosas oral y  
orofaríngeo

**Pedro M<sup>e</sup> Villarreal Renedo**  
**Álvaro García-Rozado González**  
**José Luis Cebrián Carretero**

---

## CONTENIDO

---

1. INTRODUCCIÓN .....	525
1.1. Definición del problema y repercusión. ....	525
1.2. Concepto de ganglio centinela e implicaciones terapéuticas .....	525
1.3. Gestión sanitaria del problema .....	525
1.4. Objetivos de la Guía de Práctica Clínica .....	526
2. TÉCNICA DE BIOPSIA DE LOS GANGLIOS CENTINELAS EN EL CÁNCER ORAL Y OROFARÍNGEO .....	527
2.1. Premisa .....	527
2.2. Criterios de inclusión .....	527
2.3. Criterios de exclusión.....	527
2.4. Tratamiento quirúrgico .....	527
2.5. Método de la biopsia del ganglio centinela .....	528
3. TRATAMIENTO POSTERIOR EN LOS PACIENTES CON TUMOR EN LOS GANGLIOS CENTINELAS .....	531
4. RADIOPROTECCIÓN .....	532
5. SEGUIMIENTO.....	532
6. INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES .....	532
7. RESUMEN GRÁFICO DEL PROTOCOLO.....	535
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	536

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Definición del problema y repercusión

Los carcinomas de células escamosas orales y orofaríngeos se consideran verdaderas enfermedades regionales por su tendencia a diseminarse a través de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos cervicales. El estadiaje cervical es imperativo, pues la presencia de metástasis ganglionares linfáticas cervicales es el factor de mayor valor pronóstico y por desgracia el que implica un descenso más acusado en la supervivencia. En el momento actual, las técnicas diagnósticas existentes no permiten detectar de forma totalmente fidedigna la presencia de metástasis ganglionares, siendo necesaria la realización de una linfadenectomía cervical y su posterior estudio histopatológico, para determinar su presencia.

La disección cervical permite el estudio histopatológico y el estadiaje cervical completo, es capaz de curar casos con metástasis ganglionares limitadas y, realizada de forma temprana, se asocia con un descenso en la frecuencia de recidivas regionales y a distancia. Sin embargo, la aplicación rutinaria de una disección cervical en los pacientes con cuello NO no está exenta de controversia. En la mayoría de ellos (40-85%) es innecesaria e implica un sobretratamiento (al no presentar metástasis ganglionares en el estudio histopatológico posterior), siendo su morbilidad nada desdeñable.

### 1.2. Concepto de ganglio centinela e implicaciones terapéuticas

El ganglio centinela (GC) se define como la primera/s adenopatía/s donde un tumor sólido metastatiza. La técnica de la biopsia del GC se basa en la premisa de que el flujo linfático se realiza de forma secuencial y predecible, dirigiéndose en primer lugar al GC, para posteriormente diseminarse al resto de ganglios linfáticos regionales adyacentes. De esta forma, el estado histológico del GC deberá reflejar el de los otros ganglios regionales. Si en el GC no existe infiltración metastásica, el resto de los ganglios linfáticos regionales pueden presumirse libres de enfermedad. Por el contrario, si existe enfermedad metastásica en algún ganglio centinela (GC) existe una probabilidad mayor de que otros ganglios estén afectados y debería realizarse el tratamiento electivo del área ganglionar afectada.

### 1.3. Gestión sanitaria del problema

La técnica de la biopsia del ganglio centinela ha ganado popularidad tras su aplicación en carcinomas mamarios y melanomas cutáneos donde sobrepasa sin ninguna duda la seguridad de todos los métodos diagnósticos no invasivos. Recientes estudios han permitido demostrar que es posible identificar de forma fiable los GC en los carcinomas de células escamosas orales y orofaríngeos y sugieren que el procedimiento puede tener un papel muy importante en el estadiaje y tratamiento de los cuellos clínicamente NO.

Así, en el contexto del cáncer oral y orofaríngeo, la hipótesis es si el estado de los ganglios centinelas puede tomarse como indicativo del estado del resto de los ganglios de todo

el cuello. Si esta premisa se comprueba, se podrá adoptar un tratamiento más conservador en la cirugía del cáncer de cabeza y cuello.

Existen poderosas RAZONES para aplicar la técnica de detección y biopsia de los ganglios centinelas en el tratamiento del cáncer oral y orofaríngeo:

- 1.- El estado del cuello es el principal determinante pronóstico de esta neoplasia. La presencia de metástasis ganglionares linfáticas cervicales presupone un descenso de la supervivencia a la mitad.
- 2.- Mientras las metástasis regionales cervicales son relativamente frecuentes (30% para los tumores en estadio II o superior), la diseminación sistémica es un hallazgo raro y ocasional.
- 3.- La mayoría (40-85%) de las linfadenectomías regionales resultan innecesarias al no encontrar metástasis en el estudio histopatológico. Aunque existe consenso sobre la idoneidad de realizar una disección cervical diagnóstico-terapéutica de estadiaje en los estadios III y IV (clasificación AJCC-UICC), en los estadios I (T1N0M0) y II (T2N0M0) la indicación de la misma es cuanto menos cuestionable
- 4.- La región de la cabeza y el cuello resulta muy accesible para la evaluación de los ganglios centinelas porque dependiendo de la localización del tumor primario, las metástasis ocurren a través de corredores linfáticos hacia áreas específicas del cuello.

#### 1.4. Objetivos de la Guía de Práctica Clínica

- 1.- Homogeneizar la actuación de los equipos quirúrgicos que empleen esta técnica para realizar el estadiaje cervical en este tipo de tumores,
- 2.- Conseguir un tratamiento más racional y menos mutilante, mediante un diagnóstico y un examen histopatológico precisos, contribuyendo a un mejor conocimiento de la enfermedad y unos mejores resultados terapéuticos.
- 3.- Servir de documento informativo que guíe a los pacientes a decidir sobre el tratamiento quirúrgico que van a recibir, toda vez que todavía existen importantes dudas respecto al mejor tratamiento, y las decisiones clínicas y quirúrgicas son con frecuencia difíciles.

## 2. TÉCNICA DE BIOPSIA DE LOS GANGLIOS CENTINELAS EN EL CÁNCER ORAL Y OROFARÍNGEO

### 2.1. Premisa

Sólo Centros con experiencia deberían realizar el estadiaje cervical mediante la biopsia exclusiva de los ganglios centinelas.

Los Centros carentes de experiencia deben validarse realizando en todos los casos el tratamiento estándar de los carcinomas orales y orofaríngeos.

### 2.2. Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes con carcinomas de células escamosas originados en la mucosa oral y orofaríngea, comprobados histológicamente.
- 2.- Tumores accesibles para inyectar correctamente el radiotrazador alrededor de los mismos: T1 ó T2.
- 3.- Estadio clínico-radiológico N0: ganglios cervicales negativos en el diagnóstico por imagen mediante TC o RMN. La evidencia radiológica sugestiva de metástasis cervical (degeneración quística o ganglios linfáticos > 2 cm de diámetro) se interpretará como N+.
- 4.- Estado general preoperatorio aceptable: los pacientes deben ser capaces de resistir una disección cervical para ser incluidos en este ensayo.
- 5.- No debe existir patología cervical ni tratamientos previos del tumor primario o del cuello (cirugía, radioterapia o quimioterapia) que pudieran alterar los canales linfáticos de drenaje.
- 6.- Consentimiento informado firmado.
- 7.- Mayores de 18 años.

### 2.3. Criterios de exclusión

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

### 2.4. Tratamiento quirúrgico

Además de la detección y exéresis de los ganglios centinelas cervicales, se realizarán la resección del tumor primario y la reconstrucción necesaria.

Los Centros sin experiencia realizarán además la linfadenectomía supraomohioidea convencional diagnóstico-terapéutica de estadiaje de forma uni o bilateral.

## 2.5. Método de la biopsia del ganglio centinela

Se trata de un procedimiento multidisciplinar que precisa de la participación de médicos especialistas en medicina nuclear, anatomía patológica y cirugía de cabeza y cuello. Consiste en la aplicación sucesiva de tres procedimientos médicos distintos: linfogramagrafía, cirugía y estudio histopatológico (Figura 1).

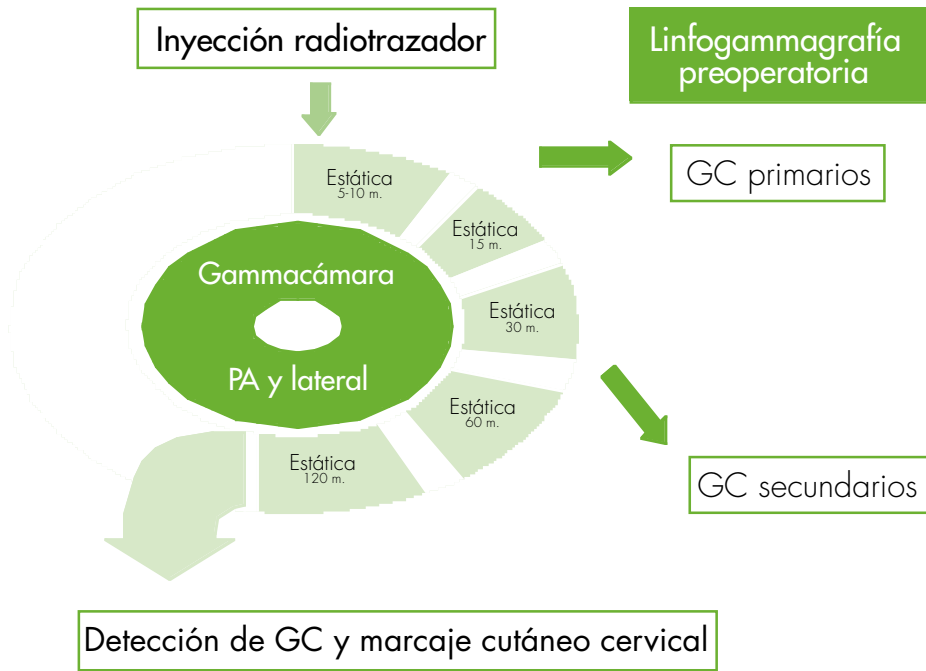


### A. Linfogramagrafía cervicofacial.

La linfogramagrafía (LGG) se realizará el día anterior o el mismo día de la cirugía en función de la disponibilidad de los Servicios hospitalarios (Figura 2).

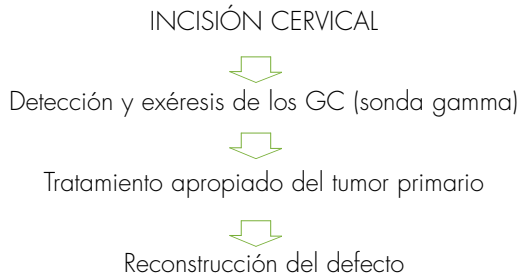
En primer lugar se procederá a inyectar un radiotrazador, formado por un nanocoloide marcado con un isótopo radiactivo ( $^{99m}\text{Tc}$ ), a través de la mucosa y submucosa peritumoral hasta la porción más profunda del mismo. El radiotrazador difundirá a través de los canales linfáticos hasta almacenarse en los primeros ganglios linfáticos de drenaje, los ganglios centinelas (GC). Se inyectarán aproximadamente entre 15 y 40 MBq (promedio de 25 MBq) con un volumen entre 0,5-1 ml, en tantos puntos como sea necesario (4 como promedio), hasta rodear completamente el tumor.

Mediante una gamma-cámara se obtendrán imágenes del paciente, objetivando los centelleos o "puntos calientes" provenientes de los acúmulos del material radiactivo dentro de los ganglios linfáticos cervicales de drenaje. Durante los primeros 5-10 minutos post-inyección se realizará una LGG dinámica (una imagen cada 1-5 segundos), con el fin de identificar la migración del radiotrazador a través de los canales linfáticos hasta los primeros ganglios de drenaje que identificaremos como GC. Posteriormente se realizarán, en caso necesario, LGG estáticas, obteniendo imágenes a los 15, 30 y 60 minutos postinyección. Se obtendrán imágenes en proyección antero-posterior y lateral, siendo conveniente localizar y marcar los GC en la posición más similar posible a la del paciente durante el acto quirúrgico. La localización cervical exacta de los GC se realizará mediante un punto emisor radiactivo, marcándose su posición en la piel del paciente utilizando tinta indeleble.



B. Cirugía.

Aunque algunos autores han obtenido mejores resultados empleando la combinación de colorante y radiotrazador (técnica mixta), creemos, basados en nuestra experiencia y la de otros trabajos, (no tinción de muchos GC, efectividad de radiolocalización en todos los GC y dificultad para valorar márgenes de resección en casos de difícil acceso al estar teñidos de azul los tejidos peritumorales), que la actitud más correcta es no inyectar azul vital y realizar la localización de los GC solo en función de la radioactividad emitida por los mismos (técnica simple).



Se procederá a realizar el procedimiento quirúrgico per se, a través de una incisión cervical adecuada y siempre pensando en la posibilidad de tener que realizar una disección cer-

vical futura. La localización intraoperatoria, disección y exéresis de todos los GC radioactivos se realizarán mediante una sonda quirúrgica gamma portátil de pequeño tamaño.

Los GC serán marcados según su nivel de radioactividad y nivel anatómico cervical. Se enviarán separadamente de los distintos especímenes quirúrgicos para su estudio histopatológico.

### C. Estudio histopatológico

La experiencia en el melanoma y el cáncer de mama ha mostrado que el estudio histopatológico rutinario que sólo analiza una parte muy limitada de los ganglios no es suficiente para la valoración de los ganglios centinelas. Las técnicas de seccionamiento múltiple e inmunohistoquímica han mostrado conseguir un diagnóstico de enfermedad entre 3-33% superior. En los carcinomas escamosos de la cabeza y cuello estas técnicas consiguen un sobre-estadiaje de la enfermedad entre el 8 y el 23% de los cuellos clínicamente NO.

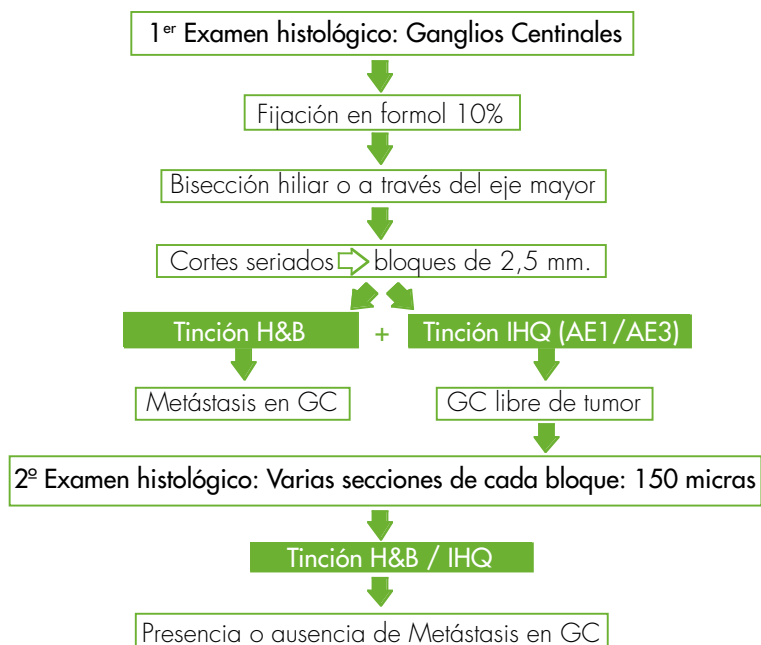
La valoración histopatológica de los ganglios centinelas debe incluir las técnicas de seccionamiento múltiple e inmunohistoquímica y se realizará en dos partes.

Fase I: Los GC serán fijados en formol 10% y biseccionados a través del hilio, si es identificable, o a través de su eje mayor. Si el espesor de las mitades es superior a 2.5 mm los bloques son nuevamente seccionados para proporcionar bloques adicionales de 2.5 mm de espesor. Deben obtenerse dos secciones histológicas de cada rodaja de 2.5 mm: una para teñir con H&E y la otra con anticuerpos anti-citoqueratinas AE1/AE3.

Fase II: si el GC aparece microscópicamente libre del tumor después de la fase I se realizará el seccionamiento múltiple seriado de forma obligatoria. Los bloques serán cortados a aproximadamente a 150  $\mu$ m y se teñirán alternativamente con H&E y anticuerpos multi-citoqueratinas (AE 1/3). Todo resultado inmunohistoquímico positivo debe confirmarse en las secciones teñidas con H&E.



Figura 4: Examen histológico



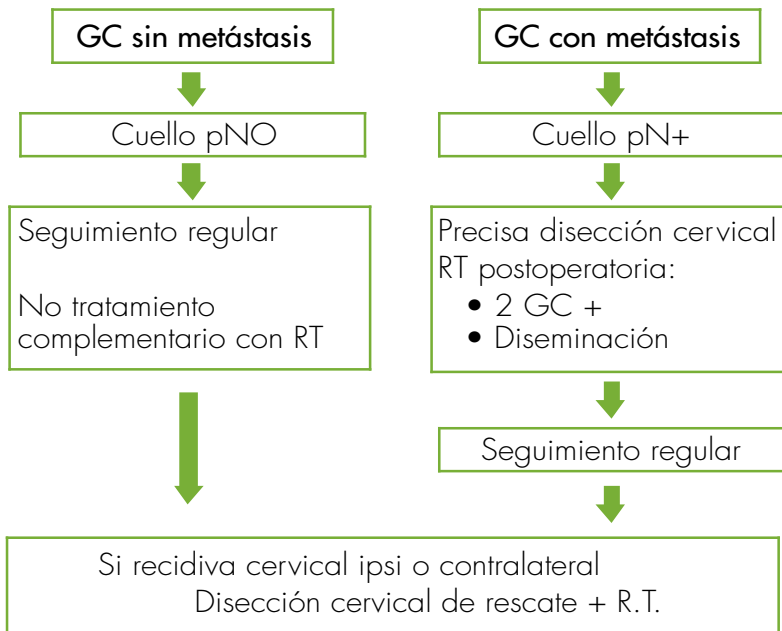
### 3. TRATAMIENTO POSTERIOR EN LOS PACIENTES CON TUMOR EN LOS GANGLIOS CENTINELAS

Un ganglio centinela con metástasis obligará a una disección cervical dentro de las 4 semanas siguientes a la BGC. Si existe la posibilidad de drenaje bilateral solo se realiza la disección del lado con GC afectados. Aunque se producirá un retraso entre la confirmación de la existencia de metástasis en los GC y la disección del cuello de aproximadamente 2-4 semanas, sólo existen evidencias anecdóticas de que esto hará difícil de controlar el cuello.

Los casos con más de 2 ganglios con metástasis o diseminación extra-capsular deben tratarse mediante radioterapia postoperatoria. Esta comenzará durante las 6 semanas siguientes a la disección cervical y no debe aplicarse antes de la disección cervical.

Si aparece recidiva cervical contralateral se realizará una disección cervical de rescate y tratamiento complementario con RT.

Si aparece enfermedad metastásica será tratado según el Protocolo Oncológico del Centro hospitalario.



## 4. RADIOPROTECCIÓN

La tasa de radiación que reciben tanto el paciente como el personal facultativo es mínima, sin ser necesario tomar medidas especiales de protección.

## 5. SEGUIMIENTO

Mediante exploración clínica y TC o RMN cada 3 meses hasta los 3 años y entonces cada 6 meses hasta los 5 años.

Si se objetiva cualquier recurrencia (local, regional o a distancia) el paciente se investigará y se tratará según Protocolo.

Un segundo tumor primario también se tratará según Protocolo. Estos pacientes, y sobre todo los que presentan recurrencias regionales aisladas, deben seguirse para conocer el curso de la enfermedad.

## 6. INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA PARA EL ESTADIAJE CERVICAL DEL CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO

### INTRODUCCIÓN

Los tumores de cabeza y cuello diseminan por vía linfática a los ganglios linfáticos cervicales. En los pacientes con tumores de cabeza y cuello, siempre examinamos el cuello en

busca de signos de diseminación de la enfermedad (metástasis). Si ésta está presente, se realiza una intervención llamada disección cervical, cuyo objetivo es extirpar los ganglios linfáticos del cuello, y es considerada como cirugía mayor.

Este tipo de cirugía conlleva ciertos riesgos, constituyendo un sobretratamiento el hecho de someter a esta cirugía a pacientes que no presentan diseminación metastásica. Desgraciadamente, en el momento actual las técnicas de diagnóstico por imagen (TAC y Resonancia Magnética) no nos permiten detectar con total fiabilidad la presencia o no de metástasis ganglionares cervicales. El único procedimiento fiable para determinar si la enfermedad ha diseminado o no al cuello, es la realización de una disección cervical y el posterior estudio histológico de los ganglios linfáticos cervicales resecaados.

La técnica de la biopsia de los ganglios centinelas cervicales, aceptada por la Comunidad Científica Internacional desde hace varios años, trata de confirmar de una forma más certera y menos traumática la existencia de enfermedad cervical, identificando mediante radiotrazadores la primera estación de drenaje de su enfermedad, que generalmente suele ser uno o varios ganglios linfáticos que serán extirpados y analizados en profundidad.

Por ello, le invitamos a participar en este estudio clínico cuyo objetivo es mejorar el tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, minimizando las secuelas quirúrgicas. De esta forma, sólo los ganglios centinelas serán resecaados y sometidos a un intenso estudio histopatológico. Si tras este estudio existiese enfermedad en los ganglios deberíamos realizarle la disección cervical posteriormente. Si no existe enfermedad en los mismos simplemente deberá seguir revisiones periódicas en nuestro Servicio. Esta hoja informativa, explica el procedimiento y puede responder a alguna de sus preguntas.

## DETECCIÓN Y BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA CERVICAL

Es un procedimiento que se ha realizado desde principios de siglo en pacientes con melanoma maligno (un tipo de tumor de piel) y tumores de mama. Ha mostrado ser un excelente método para determinar si la diseminación del tumor ha ocurrido. Queremos con este estudio comprobar si esta técnica puede ser aplicable a los tumores cáncer de cabeza y cuello.

La técnica requiere dos inyecciones, una de ellas el día anterior a la cirugía en el departamento de Medicina Nuclear y la otra previo al comienzo de la intervención mientras está bajo los efectos de la anestesia

Con la primera inyección se infiltra en la boca alrededor del tumor una proteína marcada con radioactividad. La dosis de radioactividad es pequeña y su vida media es muy corta. Tras la inyección se realiza un escáner que puede durar entre 30 y 60 minutos y trata de captar los primeros ganglios de drenaje cervicales.

La segunda inyección es una tinción de un colorante azul que tiñe los vasos y ganglios linfáticos.

Cuando realizamos la técnica se localizan los ganglios linfáticos gracias a ambos trazadores, posteriormente se enviarán al laboratorio de Anatomía Patológica para su estudio.

La biopsia del ganglio centinela es un procedimiento de investigación que se realiza junto con el tratamiento habitual para este tipo de tumores.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

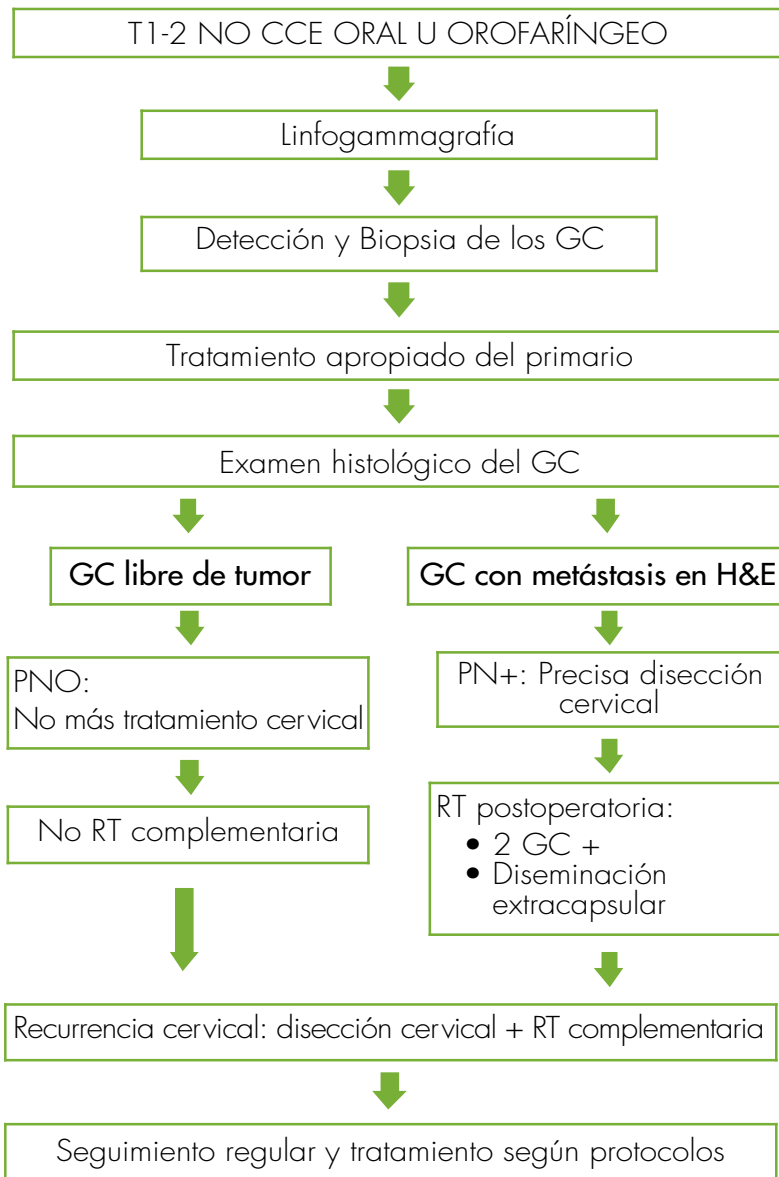
Existen pocos efectos secundarios asociados a esta técnica:

- Tinción azul de la orina en el primer día postoperatorio.
- Hipersensibilidad. Existen algunos casos de pacientes sensibles a la tinta azul, generalmente ocurre en personas que presentan alergias a otras cosas. Si usted padece de alergia a algún alérgeno, háganoslo saber.

#### MÁS INFORMACIÓN

Si usted o algún familiar requiere más información contacte con cualquiera de los Facultativos del Servicio de Cirugía Maxilofacial.

## 7. RESUMEN GRÁFICO DEL PROTOCOLO



## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110: 198-203).
- Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, Fu Y, Calcaterra TC. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995; 105: 669-674.
- Koch WM, Choti MA, Civelek AC, Eisele DW, Saunders JR. Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 455-459.
- Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29: 1446-1449, 1972.
- Nieuwenhuis EJC, Colnot DR, Pijpers HJ, Castelijns JA, van Diest PJ, Brakenhoff RH, Snow GB, van der Brekel MWM. Lymphoscintigraphy and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of sentinel lymph nodes in head and neck cancer patients. *Recent Results in Cancer Research. Lymphatic metastasis and sentinel lymphonodectomy*. Berlin: Springer; 2000. p. 206-217.
- Pillsbury HC 3rd, Clark M. A rationale for therapy of the NO neck. *Laryngoscope* 1997; 107(10): 1294-1315.
- Shah JP, Andersen PE. The impact of patterns of nodal metastases on modifications of neck dissection. *Annals of surgical oncology* 1994; 1(6): 521-532.
- Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, Bessent RG, Robertson AG, Oliver R, MacDonald DG. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & Neck* 1999; 21: 728-733.
- Van Diest PJ, Peterse HL, Borgstein PJ, Hoekstra O, Meijer CJJM. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med* 26: S43-S49, 1999.
- Watkinson JC, Lazarus CR, Todd C, Maisey MN, Clarke SEM. Metastatic squamous carcinoma in the neck: an anatomical and physiological study using CT and SPECT 99Tcm (V) DMSA. *The British Journal of Radiology* 1991; 64: 909-914.
- Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage NO neck. *Arch Otolaryngol head Neck Surg* 1994; 120: 699-702.
- Werner JA, Dunne AA, Brandt D, Ramaswamy A, Kulkens C, Lippert BM, Folz BJ, Joseph K, Moll R. (Studies on significance of sentinel lymphadenectomy in pharyngeal and laryngeal carcinoma). *Laryngorhinotologie* 1999; 78: 663-670.
- Woolgar JA. Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: Incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac Surg* 37:181-186, 1999.
- Zbaren P., Lehmann W. Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell cancer: An analysis of 101 cases at autopsy. *Arch Otolaryngol Head & Neck Surg* 113:762, 1987.
- Zitsch RP, Todd DW, Renner GJ, Singh A. Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 662-6.