

Estudio preliminar del ganglio centinela en el cáncer oral: a propósito de 12 casos

Preliminary study of sentinel node in oral cancer: based on 12 cases

Es grato comprobar que la técnica de estadiaje cervical mediante biopsia de los ganglios centinelas (GC) cervicales, en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) despierta interés e inquietud en el ámbito de nuestra Especialidad, y creo que debemos felicitar a los Autores de este trabajo, germen de un proyecto más ambicioso. Durante los últimos años han sido múltiples los artículos que han ido apareciendo en la literatura inglesa demostrando la fiabilidad de la técnica en este tipo de tumores. Sin embargo, es preocupante la escasez de trabajos publicados en revistas de habla hispana tanto de nuestra especialidad como de otras afines dedicadas a la cirugía de la cabeza y el cuello.

Aunque la presencia de metástasis ganglionares linfáticas cervicales es el factor de mayor valor pronóstico en los CCECC,^{1,2} la mayoría de las disecciones cervicales profilácticas en los pacientes con estadio cervical N0 (40-85%) son innecesarias e implican un sobretatamiento.^{3,4} La técnica de estadiaje cervical mediante la detección y biopsia de los ganglios centinelas (GC) cervicales permite reducir la morbilidad que sufren los pacientes aquejados de estos terribles tumores, y además no sólo iguala, sino que es posible que aumente la seguridad y precisión del estadiaje cervical de los mismos.^{5,6} Esto se debe a su capacidad para mejorar la identificación preoperatoria de los patrones de drenaje linfático aberrantes y permitiendo aumentar la eficacia y sensibilidad del estudio histopatológico, al seleccionar los ganglios linfáticos cervicales con mayor probabilidad de encontrar focos metastásicos.

El presente trabajo trata de validar el estadiaje cervical realizado mediante la técnica de detección y biopsia de los GC cervicales en los carcinomas de células escamosas orales mediante un estudio prospectivo. Los resultados obtenidos son excelentes con una sensibilidad del 100%, (ausencia de falsos negativos o adenopatías metastásicas *fugitivas*, definidas como aquellas encontradas en el espécimen de disección cervical cuando todos los GC son negativos) que demuestra una total concordancia entre el estadiaje cervical realizado mediante la técnica de la biopsia de los GC y el estadiaje obtenido tras el estudio histológico de todo el espécimen de disección cervical. Esto implica que empleando exclusivamente la técnica de la biopsia de los GC, no habrían cometido errores en el estadiaje cervical de ningún paciente y hubieran evitado 9 disecciones cervicales innecesarias (82%), con la consiguiente reducción en morbilidad y coste económico.

Los Autores incluyen pacientes con carcinomas exclusivamente orales excluyendo los orofaríngeos en aras, entiendo, de su mejor accesibilidad para la correcta inyección peritumoral del radiotrazador. Llama la atención la no exclusión de tumores en función de su estadio T. En nuestra experiencia,⁶ la fuente más probable de erro-

It is awarding to verify that the cervical staging technique by cervical sentinel node (SN) biopsy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) awakens interest and concern within our Speciality and I believe that we should congratulate the Authors of this study, source of a more ambitious project. During recent years, the articles that have been appearing in the English literature have been multiplying, demonstrating the reliability of the technique for this type of tumors. However, the lack of studies published in Spanish-speaking journals, both in our speciality as well as other similar ones dedicated to head and neck surgery is of concern.

Although the presence of cervical lymph node metastasis is the factor having the greatest prognostic value in HNSCC,^{1,2} most of the prophylactic cervical dissections in patients with cervical stage N0 (40-85%) are unnecessary and involve and overtreatment.^{3,4} The cervical staging technique by detection and biopsy of the cervical sentinel nodes (SN) makes it possible to reduce morbidity suffered by patients having these terrible tumors and, in addition, it not only equals, but also can increase the safety and accuracy of their cervical staging.^{5,6} This is due to its capacity to improve preoperative identification of aberrant lymph drainage patterns, which makes it possible to increase histopathological study efficacy and sensitivity, on selecting the cervical lymph nodes with the greatest likelihood of finding metastatic foci.

The present study tries to validate the cervical staging performed through the detection technique and biopsy of the cervical SN in oral squamous cell carcinomas by a prospective study. The results obtained are excellent with a 100% sensitivity (absence of false negatives or fugitive metastatic lymph nodes, defined as those found in the cervical dissection specimen when all the SN are negative) that demonstrate a total agreement between the cervical staging performed with the SN biopsy technique and the staging obtained after the histological study of all the cervical dissection specimen. This implies that when the SN biopsy technique is used exclusively, no errors will have been made in the cervical staging of any patient and 9 unnecessary (82%) cervical dissections would have been avoided, with the consequent reduction in morbidity and economic cost.

The authors include patients with exclusively oral carcinomas, excluding the oropharyngeal ones in the interest of, I understand, its greater accessibility for the correct peritumoral injection of the radiotracer. Attention is called to

res (falsos negativos), es la incorrecta inyección peritumoral del radiotrazador alrededor de tumores de gran tamaño, por la dificultad que ello conlleva, provocando la diseminación del mismo a través de vías de drenaje linfático distintas a las que verdaderamente habrían seguido las células neoplásicas del tumor. Sólo los pequeños tumores en estadio T1 y T2, permiten en mi opinión, tener la certeza de realizar la inyección tumoral de forma correcta, aunque también puede realizarse en tumores T4 de pequeño tamaño (su estadiaje como tales, T4, se debe a la afectación simultánea de regiones adyacentes).

Durante la linfogammagrafía (LGG) los Autores consideran finalizado el estudio al detectar, entiendo, el primer GC o a las 24 horas tras la inyección del radiotrazador. En nuestra experiencia, y quizás motivado por el rico drenaje linfático de la cabeza y el cuello, la aparición no sólo de un GC, sino generalmente de varios, ocurría casi siempre dentro de los primeros 5-10 minutos postinyección. Los autores comentan en la discusión, que el GC fue detectado siempre en la fase dinámica de la LGG que ellos realizaron durante 15 minutos. No reflejan en el trabajo si anotaron la aparición posterior de nuevos GC radiactivos durante la fase dinámica (considerados por nosotros como GC primarios),⁶ o la fase estática del estudio (GC secundarios). La explicación a esta diferencia podría radicar en el empleo de un radiotrazador con un tamaño de partícula diferente. Mientras nosotros hemos empleado siempre un coloides de sulfuro coloidal con una partícula inferior a 50 micras (Lymphoscint®), en este trabajo los autores utilizan un nanocoloide que aunque no señalan su composición, la partícula es por definición un poco mayor (50-80 micras).

La repetición de la inyección peritumoral de radiotrazador 2 horas antes de la cirugía me desconcierta, al no tener referencia de ningún grupo de trabajo que emplee esta metodología. Supongo, que la finalidad de la misma, es potenciar la radioactividad emitida desde los GC con el fin de facilitar su identificación durante el acto quirúrgico. La técnica de la biopsia de los GC es un procedimiento no totalmente estandarizado y que está en continua evolución, desarrollo y mejora. Nuestra experiencia nos indica que la linfogammagrafía (LGG) se debe realizar, siempre que sea posible, el mismo día de la cirugía con el fin de ser más selectivos con el número de GC identificados.⁶ Esto implica, sin embargo, un retraso en el inicio de la intervención quirúrgica no aconsejable en este tipo de pacientes en nuestros hospitales. Por el contrario, cuando la LGG se realiza el día anterior a la cirugía, al explorar el lecho quirúrgico con la sonda gamma encontramos que algunos ganglios linfáticos cervicales que el día anterior eran *fríos* (no radiactivos) se han convertido en *calientes* o radiactivos. La explicación a este fenómeno, que puede dificultar la identificación de los verdaderos GC, no es otra que el proceso fisiológico dinámico y continuo del drenaje linfático cervicofacial que provoca la migración de determinadas cantidades de radiotrazador de unos ganglios linfáticos a otros durante el tiempo que transcurre entre la LGG y la cirugía. La doble inyección de radiotrazador, el día previo y el mismo día de la cirugía, a mi entender no aportará claridad, sino confusión a la detección selectiva de los GC, aunque deben ser los Autores de este trabajo los que en un futuro nos demuestren las ventajas e inconvenientes de esta novedosa metodología.

the non-exclusion of tumors based on their T stage. In our experience,⁶ the most probable source of errors (false negatives) is the incorrect peritumoral injection of radiotracer around very large tumors, due to the difficulty that it has, causing the spreading of it through lymph drainage pathways other than those that would have truly followed the neoplastic cells of the tumor. Only the small tumors in T1 and T2 stage allow, in my opinion, there to be the certainty of performing the tumor injection correctly, although it may also be performed in small sized T4 tumors (its stage as such, T4, is due to the simultaneous involvement of adjacent regions).

During the lymphoscintigraphy (LCG), the authors consider the study to be completed on detecting, I understand, the first SN or at 24 hours after the radiotracer injection. In our experience, and perhaps motivated by the rich head and neck lymphatic drainage, the appearance not only of a SN but generally of several almost always occurred within the first 5-10 minutes after the injection. The authors comment in the discussion that the SN was always detected in the dynamic phase of the LCG that they performed for 15 minutes. They do not reflect in their study if they recorded the posterior appearance of the radioactive SN during the dynamic phase (considered by us as primary SN)⁶ or the static phase of the study (secondary SN). The explanation to this difference could be found in the use of a radiotracer with a different particle size. While we have always used a sulfur colloid with a particle less than 50 micras (Lymphoscint®), in this study, the authors used a nanocolloid in which, although they do not mention its composition, the particle is, by definition, a little larger (50-80 micras).

The repetition of the radiotracer peritumor injection 2 hours prior to the surgery confuses me as I have no reference of any work group that uses this methodology. I suppose that the objective of this is to potentiate the radioactivity emitted from the SN in order to facilitate its identification during the surgical act. The SN biopsy technique is a procedure that is not totally standardized and that is in continuous evolution, development, and improvement. Our experience tells us that the lymphoscintigraphy (LSG) should be performed whenever possible on the same day of the surgery in order to be more selective with the number of SN identified.⁶ This implies, however, an unadvisable delay in the onset of the surgical intervention in this type of patients in our hospital. On the contrary, when the LSG is performed the day before the surgery, on examining the surgical bed with a gamma probe, we find that some cervical lymph nodes that were cold the day before (not radioactive) have become warm or radioactive. The explanation to this phenomenon, that may hinder the identification of the true SN, is no other than the dynamic and continuous physiological process of cervicofacial lymph drainage that causes the migration of certain radiotracer amounts of some lymph nodes to others during the period between the LSG and the surgery. The double injection of radiotracer, the previous day and the same day of the surgery, to my understanding, does

Durante la fase quirúrgica, los Autores consideran como GC, y obtienen únicamente el ganglio linfático con mayor radioactividad de cada nivel cervical, aunque en él existan varios ganglios linfáticos radiactivos. Esto, podría conllevar errores en el diagnóstico de los GC, al ignorar la migración del radiotrazador durante el intervalo transcurrido entre la LGG y la cirugía. Nuestra actitud ha sido la extirpación de todos los ganglios radioactivos una vez realizado su abordaje, puesto que debido a la migración sufrida por el radiotrazador, puede ocurrir que la radioactividad proveniente del verdadero GC sea menor que la de otros adyacentes que han recibido cantidades de radiotrazador durante este periodo. Es un hallazgo relativamente frecuente encontrar cifras de radioactividad superiores a la de los GC considerados *primarios*, en GC de niveles ganglionares cervicales inferiores, que durante la LGG fueron considerados como *secundarios*.

Sorprende además, que los Autores hayan conseguido identificar durante la cirugía todos los GC detectados en la LGG en igual número y posición, y que éste sea único en 10 de los 11 pacientes. Nosotros,⁶ nunca hemos conseguido esta tasa de efectividad para determinar y aislar un único GC, siendo habitual^{5,7,8} encontrar más de 1 GC (rango entre 2 y 5 GC por paciente con un promedio de 3,5 GC) y aislar más GC (incluso en el mismo nivel ganglionar cervical) durante la cirugía que durante la LGG (especialmente cuando se realiza la LGG el día anterior a la cirugía), por el simple hecho fisiológico de la migración continua del radiotrazador a través de los canales linfáticos, durante el tiempo transcurrido entre ambos acontecimientos, o quizás, debido a que la resolución espacial de la LGG no permite discriminar la presencia de varios GC en un mismo nivel cervical.

La consideración de un número determinado de cuentas, a partir de las cuales se considera un GC caliente o radiopositivo, se ha descrito en multitud de artículos copiándose unos de otros. En nuestra experiencia, con diversas sondas quirúrgicas gamma, la radioactividad proveniente del lecho cervical es prácticamente inexistente, y la que procede de los GC varía fundamentalmente en función del tiempo transcurrido desde la inyección (tras un periodo igual a la vida media del Tc⁹⁹, la radioactividad se reduce por definición a la mitad), y la mayor o menor distribución ganglionar del mismo, sin poder determinar con certeza un valor o valores umbrales.

Los Autores no emplean la técnica de identificación mixta (inyección de radiotrazador previa a la LGG y de colorante azul previo a la cirugía), quizás en base a los diversos trabajos que demuestran que mientras la captación del radiotrazador por los GC es sumamente predecible, la correspondiente al colorante azul vital no lo es tanto. Me parece una decisión acertada sobre todo con el fin de evitar todo aquello que dificulte la correcta resección del primario, y evitar sus posibles efectos secundarios (reacciones anafilácticas y tinciones permanentes).

En definitiva, este trabajo nos vuelve a demostrar que en el tratamiento de los pacientes con carcinomas de células escamosas orales y orofaríngeos con cuello N0, la técnica de detección y biopsia de los ganglios centinelas cervicales constituye una elegante solución intermedia entre la actitud expectante (no tratamiento), y la disección cervical.^{5,6,9} Mediante una biopsia mínimamente invasiva y el estudio histopatológico de los GC se puede conseguir un estadiaje cervical, incluso más preciso que mediante el estudio pato-

not contribute clarity, but rather confusion to the selective detection of the SN, although it should be the authors of this study who, in the future, show us the advantages and disadvantages of this new method.

During the surgical phase, the authors consider as SN, and only obtain, the lymph node with greater radioactivity of each cervical level although several radioactive lymph nodes exist in it. This could lead to errors in the diagnosis of the SN on overlooking the migration of the radiotracer during the interval between the LSG and surgery. Our attitude has been the excision of all the radioactive nodes once their approach is performed, since, due to the migration suffered by the radiotracer, it may occur that the radioactivity from the true SN is less than that of other adjacent ones that have received amounts of radiotracer during this period. It is a relatively frequent to find radioactivity values greater than that of the SN considered as primary in SN of lower cervical lymph node levels which were considered as secondary during the LSG.

It is also surprising that the authors have been able to identify all the SN detected in the LSG in equal number and position during the surgery and that this is single in 10 of the 11 patients. We⁶ have never obtained this effectivity rate to determine and isolate a single SN, it being usual^{5,7,8} to find more than 1 SN (range between 2 and 5 SN per patient with an average of 3.5 SN) and to isolate more SN (even on the same cervical lymph node level) during the surgery than during the LSG (especially when the LSG is performed the day before the surgery) due to the simple physiological fact of the continuous migration of the radiotracer through the lymphatic channels during the time between both events or perhaps because the spatial resolution of the LSG does not make it possible to discriminate the presence of several SN on a same cervical level.

The consideration of a certain number of counting from which a SN is considered warm or radiopositive has been described in many articles, one copying from the other. In our experience with several gamma surgical probes, the radioactivity coming from the cervical bed is practically non-existent and that which comes from the SNs fundamentally varies based on the time between the injection (after a period equal to the half life of ⁹⁹Tc, the radioactivity is reduced, by definition, to half) and the greater or lesser lymph node distribution of it, without being able to determine for sure threshold value or values.

The authors do not use the mixed identification technique (injection of radiotracer prior to the LSG and blue stain prior to the surgery), perhaps based on the different studies that show that while the uptake of the radiotracer by the SN is very predictable, that corresponding to the blue vital stain is not so predictable. I consider this a correct decision, above all in order to prevent all that which makes the correct resection of the primary one difficult and avoids its possible side effects (anaphylactic reactions and permanent stainings).

In short, this study demonstrates again that in the treatment of patients with oral and oropharyngeal squamous cell

lógico estándar de todo el espécimen de disección cervical, permitiendo identificar a los pacientes, en estadio clínico-radiológico N0, que verdaderamente precisan la realización de una disección cervical. Creo que ha llegado el momento de dar un paso adelante, dejando de validar lo ya validado, e integrarnos en el grupo de cirujanos de cabeza y cuello europeos (proyecto europeo de la EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer, Head and Neck Cancer Group) que emplean desde hace ya varios años la detección y biopsia de los GC cervicales como método estándar, además de la exploración clínica, para realizar el estadiaje cervical de los pacientes aquejados de carcinomas de células escamosas oro-faríngeos, evitando así las disecciones cervicales innecesarias.

Dr. Pedro M^a Villarreal Renedo
Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial
Hospital de Cabueñes. Gijón, Asturias.

Bibliografía

1. 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. En: Schlag PM, Veronesi U, editores. *Recent Results in Cancer Research. Lymphatic metastasis and sentinel lymphonodectomy*. Berlin: Springer; 2000;p.206-17.
2. 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;105:669-74.
3. Mabelle G. Selective neck dissection and sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinomas. En: Schlag PM, Veronesi U, editores. *Recent Results in Cancer Research. Lymphatic metastasis and sentinel lymphonodectomy*. Berlin: Springer; 2000;p.193-200.
4. 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.
5. Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camillery IG, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, Bessent RG, MacLeod TIF, Robertson AG. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer* 2001;91:2077-83.
6. Villarreal PM, Rayo I, Pimentel JJ, Serrano J, Campos de Orellana A, Monje F, Morillo AJ, González C. Estadiaje cervical mediante biopsia de los ganglios centinelas cervicales en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2002;24:223-5.
7. 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.
8. 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;124:455-9.
9. Mabelle G. Selective neck dissection and sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinomas. En: Schlag PM, Veronesi U, editores. *Recent Results in Cancer Research. Lymphatic metastasis and sentinel lymphonodectomy*. Berlin: Springer; 2000;p.193-200.

carcinomas with N0 clinical neck staging, the detection technique and cervical sentinel node biopsy constitute an elegant intermediate solution between the waiting attitude (no treatment) and cervical dissection.^{5,6,9} Using a minimally invasive biopsy and histopathological study of the SN, a even more exact cervical staging can be achieved than by the standard pathological study of all the cervical dissection specimen, making it possible to identify the patients, in the N0 clinical-radiological stage, who truly require the performance of a cervical dissection. I believe that the time has arrived to take one step forward, no longer validating that already validated, and entering to form a part of the group of European head and neck surgeons (European project of the EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer, Head and Neck Cancer Group) that have already used the detection and biopsy of the cervical SN for years as standard method (besides the clinical examination) to perform the cervical staging of the patients suffering from oropharyngeal squamous cell carcinomas, thus avoiding unnecessary cervical dissections.