

**REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA**

**EL ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA MEDIANTE
LINFOGAMMAGRAFIA EN LA VALORACION DE LA AFECTACION
METASTASICA GANGLIONAR EN LOS TUMORES SOLIDOS
MALIGNOS DE CABEZA Y CUELLO.**

DISCURSO

Leído por el:

ILMO. SR. PROF. DR. FRANCISCO SANTAOLALLA MONTOYA

y contestación por el:

EXCMO. SR. PROF. DR. JOSE ANTONIO IRIARTE EZKURDIA
VICEPRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO

24 de Mayo de 2010.



BILBAO

MMX

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

EL ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA MEDIANTE
LINFOGAMMAGRAFIA EN LA VALORACION DE LA AFECTACION
METASTASICA GANGLIONAR EN LOS TUMORES SOLIDOS
MALIGNOS DE CABEZA Y CUELLO.

DISCURSO

Leído por el:

ILMO. SR. PROF. DR. FRANCISCO SANTAOLALLA MONTOYA

y contestación por el:

EXCMO. SR. PROF. DR. JOSE ANTONIO IRIARTE EZKURDIA
VICEPRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO

24 de Mayo de 2010.



**A mis padres.
A mis suegros.
A mi esposa Ana y a nuestros hijos.**

INDICE.

1. LA METASTASIS EN EL CANCER DE CABEZA Y CUELLO. (Pag. 7)
2. ANATOMIA DE LOS GANGLIOS LINFATICOS DEL CUELLO. NIVELES GANGLIONARES CERVICALES. (Pag. 13)
3. DIAGNOSTICO DE LA AFECTACION GANGLIONAR. (Pag. 18)
4. EL TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS GANGLIONARES CERVICALES. (Pag. 20)
5. FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA.
 - 5.1. Mapeo linfático y biopsia del Ganglio Centinela. (Pag. 32)
 - 5.2. El método de detección del Ganglio Centinela. (Pag. 38)
 - 5.3. Estudio anatomopatológico. (Pag. 44)
6. EL ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA EN LOS TUMORES MALIGNOS DE LA HIPOFARINGE Y LA LARINGE.
 - 6.1. Linfáticos de la Laringe e Hipofaringe. (Pag. 46)
 - 6.2. La linfografía en la laringe e hipofaringe. (Pag. 47)
 - 6.3. Revisión de los estudios del Ganglio Centinela en los tumores malignos de laringe e hipofaringe. (Pag. 49)
7. DISCUSION. (Pag. 58)
8. CONCLUSIONES. (Pag. 58)
9. BIBLIOGRAFIA. (Pag. 59)

Discurso para la Recepción Pública del Académico Electo Ilmo. Sr. Prof. Dr. Fco. Santaolalla Montoya

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos
Compañeros, Amigos
Sras. y Sres.

Sean nuestras primeras palabras de profundo agradecimiento a la **Real Academia de Medicina del País Vasco/Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia**, por la honrosa y generosa distinción que para mí supuso designarme en su día **Académico Electo**, deparándome, en fecha de hoy, la oportunidad de leer mi **Discurso para la Recepción Pública** en esta **Real Corporación**.

También quisiera expresar de manera singular, mi sentimiento de gratitud al Prof. José María Sánchez Fernández, miembro de esta Real Institución y Catedrático de Otorrinolaringología de la UPV /EHU, maestro de tantas promociones de médicos y otorrinolaringólogos en esta Universidad y en nuestra comunidad desde hace más de 35 años.

En cuanto a mi atracción por la Medicina y la Otorrinolaringología, aunque tal vez empezó muchos antes (no obstante mi abuelo, padre, diversos tíos y otros familiares y antepasados han estado durante generaciones vinculados a la MEDICINA), no se despertó realmente hasta que comencé mi periodo de formación M.I.R. en el hospital de Basurto. A partir de éste momento, mi tendencia hacia estas materias de inequívoco e irrefrenable rumbo dinámico motivaron mi interés por muchos de los asuntos de ésta especialidad tan bonita que es la OTORRINOLARINGOLOGIA.

Posteriormente, y poco a poco, se fue produciendo mi acercamiento al mundo universitario de la mano del Prof. Sánchez y del Prof. Martínez Ibargüen. Todo ello alentó sobremanera y con creciente entusiasmo mi afán por la docencia, porque como ya decía San Agustín “si la buena manera de aprender es el estudiar, la mejor es el enseñar”.

Tras ésta introducción ineludible, reflejo de mi formación profesional y científica, expondré a continuación lo concerniente al título de mi Discurso.

El Cáncer de Cabeza y Cuello es uno de los procesos tumorales de más frecuente incidencia en nuestro medio, y su repercusión asistencial, social y económica en nuestro sistema sanitario, y en la propia sociedad, es muy elevada.

Por otro lado, dicho tipo de cáncer presenta una diseminación metastásica habitual en los ganglios linfáticos cervicales¹.

En lo referente a ésta patología, la presencia o no de dichas metástasis linfáticas constituye un factor pronóstico primordial en dicha enfermedad, puesto que su existencia disminuye un 50% la supervivencia del enfermo².

A este respecto, se producen dos situaciones:

1) Realizar una disección ganglionar sistemática a todos estos pacientes, como habitualmente se hace en la actualidad, implica practicar en una elevada proporción de los casos una cirugía innecesaria.

2) Al mismo tiempo se ha demostrado que en el 30% de los pacientes sin afectación ganglionar clínica, N0 teóricos, ya existe una microinvasión ganglionar metastásica³, con lo cual, en estos casos, no se puede dejar de realizar dicho vaciamiento ganglionar cervical.

Para evitar este dilema, se podría realizar un vaciamiento cervical a todos estos pacientes, puesto que de este modo determinaríamos con absoluta eficacia la presencia de dichas metástasis cervicales⁴. Al mismo tiempo, el tratamiento precoz de estas metástasis presenta un mejor pronóstico que si se realiza un tratamiento diferido⁵. Sin embargo, se trata de una técnica quirúrgica agresiva, no exenta de complicaciones como hemorragia, infección, parálisis de pares craneales y otras. Y es por todo ello que, hoy en día el manejo de esta enfermedad es todavía motivo de amplio debate en la comunidad científica internacional⁶. Por lo tanto, es fundamental profundizar en el manejo de aquellas técnicas que, sin ser costosas ni invasivas, nos permitan establecer con fiabilidad y eficacia la afectación ganglionar tumoral.

En este orden de cosas, podemos encontrar que el empleo de la técnica del Estudio del Ganglio Centinela ya se ha realizado con éxito en casos de melanomas cutáneos y de tumores de mama⁷. Gracias a la realización de gammagrafías preoperatorias y a la localización intraoperatoria de ganglios radioactivos con sondas de detección, se ha podido comprobar en estos tumores como existían ganglios que aunque clínicamente no eran palpables, sí que presentaban micrometástasis⁸. Aparte de en este tipo de tumores, el estudio del Ganglio Centinela ha sido también empleado con éxito en tumores genitales y en el carcinoma de células de Merkel⁹⁻¹⁰.

En el año 1999, Shoaib, Soutar y col.¹¹, describen el empleo de la técnica del estudio del Ganglio Centinela en tumores sólidos malignos de la cabeza y cuello.

Desde entonces, se ha producido una extensión en el manejo de dicha técnica, al mismo tiempo que se han obtenido buenos resultados en cuanto a la

eficacia de ésta técnica para el estudio de la afectación metastásica ganglionar en aquellas adenopatías que clínicamente parecían que no estaban afectadas^{12,13}.

No obstante, también se han detectado algunas dificultades técnicas en el manejo de ésta técnica^{14, 15}, como son fundamentalmente las derivadas de la complejidad anatómica del lugar de inyección peritumoral del radiotrazador. Por otro lado, se ha demostrado que las dosis de radiación a la que exponen los pacientes, los cirujanos, los patólogos, etc., no son nocivas¹⁶.

Por último, podemos citar como en España, en el año 2002, Villarreal y col.¹⁷, publican unos resultados según los cuales el estudio del Ganglio Centinela en los carcinomas de cabeza y cuello constituye un método diagnóstico mínimamente invasivo y muy sensible y específico para el diagnóstico de las metástasis linfáticas de los ganglios cervicales.

Es por todo ello, que podemos suponer que el estudio de detección del Ganglio Centinela mediante la linfografía prequirúrgica es más efectivo y seguro y menos costoso que el empleo de otras técnicas quirúrgicas más agresivas, como la linfadenectomía.

1. LA METASTASIS EN EL CANCER DE CABEZA Y CUELLO.

El cáncer de cabeza y cuello representa el 5% de los tumores del ser humano, la mayor parte de los cuáles se localizan en la orofaringe. El 80% de éstos tumores son carcinomas epidermoides, y la biología natural de este tipo de cáncer incluye el crecimiento local invadiendo las estructuras adyacentes en superficie y profundidad, y la extensión regional a través de los vasos linfáticos al cuello. De forma menos frecuente, puede existir una afectación inicial a distancia, preferentemente al pulmón, seguido de ganglios mediastínicos, hígado y hueso¹⁸. El tratamiento quirúrgico de este tipo de tumores consiste en la resección local del tumor con márgenes suficientes y el vaciamiento cervical en caso de extensión al mismo, todo ello acompañado de la reconstrucción adecuada al defecto creado.

CLASIFICACION T.N.M. DE LOS TUMORES DEL AREA CERVICOFACIAL.

Para conocer las indicaciones terapéuticas y el pronóstico de los tumores de cabeza y cuello hemos de hacer referencia a la clasificación T.N.M., clasificación que, recordemos, está sujeta a continuas revisiones. De entre ellas nos vamos a referir, por la frecuencia de la neoplasia, a la del Carcinoma Epidermoide de cavidad oral y de labio, cuya versión más aceptada actualmente, y de forma general, es la siguiente:

- **T:** Tamaño de la neoplasia primaria:
 - Tx: No se puede evidenciar la presencia de tumor primario.
 - T0: No hay tumor primario.
 - Tis: Carcinoma in situ.
 - T1: Tumor de menos de 2 cm. de diámetro mayor.
 - T2: Tumor de entre 2 y 4 cm. de diámetro mayor.
 - T3: Tumor de más de 4 cm. de diámetro mayor.
 - T4. Independientemente del tamaño: tumor que invade estructuras adyacentes (hueso, músculo, senos, lengua, etc.).
- **N:** Afectación de los ganglios regionales:
 - Nx: No se puede establecer la existencia de afectación ganglionar.
 - N0: No hay metástasis ganglionares.
 - N1: 1 sólo ganglio homolateral de menos de 3 cm. de diámetro.
 - N2: N2a: 1 solo ganglio homolateral de entre 3 y 6 cm., N2b: múltiples ganglios homolaterales no mayores de 6 cm., N2c: metástasis ganglionares bilaterales o contralaterales menores de 6 cm.
 - N3: Ganglio mayor de 6 cm.
- **M:** Metástasis a distancia:
 - Mx: No se puede establecer la existencia de metástasis.
 - M0: No hay metástasis.
 - M1: Metástasis a distancia presentes.

ESTADIOS CLINICOS.

Esta clasificación tiene su correlación en los denominados estadios clínicos:

SUPERVIVENCIA 5 años	ESTADIOS	CORRELACION T.N.M.	
75 – 100%	ESTADIO 0	Tis N0 M0	
75%	ESTADIO I	T1 N0 M0	
50 – 75%	ESTADIO II	T2 N0 M0	
25 – 30 %	ESTADIO III	T3 N0 M0	
		T1 N1 M0	
		T2 N1 M0	
		T3 N1 M0	
<25%	ESTADIO IV	IVa	T4 N0 M0 T4 N1 M0 Cualquier T, N2, M0
		IVb	Cualquier T, N3, M0
		IVc	Cualquier T, cualquier N, M1

Estadios clínicos de los tumores del área cervicofacial.

Por otro lado, la práctica de la linfadenectomía cervical requiere el conocimiento por parte del cirujano de una serie de premisas fundamentales. Una de las primeras es el conocimiento de que la red linfática del cuello es una estación para las células neoplásicas procedentes de las tumoraciones del área cervicofacial, y que estas células pueden hallarse tanto en los vasos colectores como en los ganglios. Sin embargo, la tendencia actual se inclina a considerar que la localización preferente de estas células son los ganglios, y en estos últimos pueden encontrarse como microcolonias o como macrocolonias que a veces rompen la cápsula de dichos ganglios (esta última circunstancia define la presencia de afectación extracapsular). Por lo tanto, al producirse la apertura de la red linfática no se elevaría considerablemente la probabilidad de inducir una siembra metastásica en el área cervical, de modo que la biopsia de una adenopatía cervical es perfectamente compatible con la ortodoxia oncológica, siempre y cuando no se abra la cápsula de dicho ganglio.

No obstante, también es necesario reseñar que la radicalidad en la linfadenectomía cervical implica la exéresis en conjunto de toda, o de la mayor parte de la red linfática. Esto implica a su vez que sea necesario extirpar la fascia cervical entre cuyos desdoblamientos se halla esta red, y que en ocasiones se amplíe la exéresis a otras estructuras no linfáticas debido a la íntima relación que establecen con dicha red y con las fascias.

Por último, añadiremos, que el hallazgo de metástasis linfoganglionares es una indicación absoluta para tratar las áreas linfáticas, exista o no lesión primaria objetivada.

El carcinoma epidermoide de orofaringe suele metastatizar en primer lugar a los ganglios cervicales y menos frecuentemente de forma inicial a distancia. El

tratamiento del cuello debe realizarse siempre que la enfermedad metastásica sea evidente y tratable o cuando la probabilidad de existir metástasis son elevadas. Cuando palpamos una adenopatía sospechosa a nivel cervical esta debe confirmarse mediante P.A.A.F o indicar directamente el vaciamiento. De igual forma podemos sentar la indicación por la identificación mediante técnicas de imagen. El problema que tenemos actualmente es que la exploración física tiene una sensibilidad y especificidad relativamente bajas, del orden del 55% y 65%¹⁹. Así mismo, aproximadamente el 35% de las metástasis cervicales no son detectadas por la exploración física²⁰. Por otro lado, las distintas técnicas de imagen (T.A.C., R.M.N., ecografía, P.E.T. etc.) tienen resultados controvertidos con elevado número de falsos positivos y negativos²¹⁻²³, aunque de todos ellos el más fiable es la ecografía-P.A.A.F²⁴. Todo ello conduce a obtener un elevado número de vaciamientos cervicales innecesarios, lo que supone un exceso de tratamiento con las consiguientes influencias en la morbilidad.

Otra circunstancia a tener en cuenta es el elevado índice de micrometástasis (25%) que no pueden detectarse con ninguna de las técnicas de imagen conocidas hasta el momento actual, ni por la evaluación clínica²⁵. Además el diámetro medio de los ganglios invadidos es de 10 mm. siendo el rango del diámetro de los ganglios no invadidos de 5 a 20 mm. por lo que el tamaño tampoco es un criterio fiable²⁶. Por otra parte, el tiempo promedio de aparición de metástasis en un cuello previamente negativo, después del tratamiento de la tumoración primaria pero sin tratamiento cervical, es de 7 meses²⁰.

Por todo ello, ante un cuello clínicamente negativo o con ausencia de metástasis por técnicas de imagen hemos de considerar una serie de **factores de riesgo para el desarrollo de metástasis**. Estos factores pueden considerarse de 3 tipos: clínicos, histológicos y moleculares.

1. Dentro de los factores clínicos correlacionados con las metástasis encontramos: tamaño tumoral (T), localización y profundidad de invasión. A mayor tamaño tumoral parece lógico alcanzar una mayor probabilidad de metástasis, no obstante hay que destacar que lo que se suele apreciar es un índice bajo (<10%) para T1, valores similares para T2 y T3 (hasta 45%) y la situación de más riesgo para los T4 próximo al 50%²⁷. No obstante este factor no debe usarse como único factor determinante de la indicación del vaciamiento cervical ya que por un lado tendríamos muchos tumores grandes con disecciones negativas, y tumores pequeños que no trataríamos el cuello estando este afectado²⁸. Distintas localizaciones han sido asociadas a un mayor índice de metástasis tales como base de lengua, nasofaringe, paladar o fosa amigdalina, pero en los estudios multivariantes se comprueba que esto no es cierto y que la mayor incidencia de estas localizaciones está relacionado con su diagnóstico más tardío, de tal forma que si igualamos por estadios esta aparente diferencia desaparece.

2. La mayoría de los cánceres de la cabeza y el cuello son de la variedad de células escamosas y pueden ser precedidos por varias lesiones precancerosas. Se dividen en dos grupos: queratinizantes y no queratinizantes. Los especímenes extraídos de las lesiones pueden mostrar que los carcinomas no son invasivos, en cuyo caso se aplica el término "carcinoma-en-situ". En cuanto a los factores histológicos analizados, éstos han sido muy numerosos si bien es cierto que la mayoría de los estudios se centran en el análisis de 1 ó 2 factores

pero no de todos de forma simultánea con lo cual los datos quedan un tanto difuminados y es difícil valorar el peso específico de cada factor. Los factores histológicos principales que se han intentado correlacionar con las metástasis han sido: grado de diferenciación, espesor tumoral, número de mitosis, extensión perineural, invasión microvascular, morfología de la invasión tumoral, grado y tipo de reacción inflamatoria peritumoral y reacción desmoplásica.

Un peor grado de diferenciación ha sido correlacionado con un mayor índice de metástasis de forma significativa en diferentes estudios^{27,29}, sin embargo otras series no han puesto en evidencia esta diferencia^{28,30,31}.

Un carcinoma invasivo será bien diferenciado, precariamente diferenciado o indiferenciado. Se recomienda usar la clasificación de Broder (grado tumoral G) para determinar el grado del tumor:

- G1: bien diferenciado.
- G2: moderadamente bien diferenciado.
- G3: precariamente diferenciado.
- G4: muy precariamente diferenciado.

Así, se debe registrar el grado de diferenciación del tumor aunque este no entra en la clasificación del tumor y aunque no existe una correlación estadísticamente significativa entre el grado de diferenciación y el comportamiento biológico del cáncer.

Por otro lado, los términos leucoplaquia o leucoplasia deberán emplearse solo como un termino clínicamente descriptivo, que significa que el observador ve una lesión de color blanco que no se desvanece. La importancia de esta observación dependerá de los resultados histológicos obtenidos. El resultado puede variar de hiperqueratosis a un carcinoma invasivo temprano real, o puede representar tan solo una infección causada por hongos, liquen plano u otra enfermedad oral benigna.

El espesor tumoral ha sido evaluado de forma errática escogiendo unos límites de profundidad arbitrarios. En cualquier caso los resultados de los diferentes estudios ponen de manifiesto que existen un espesor tumoral de bajo riesgo metastásico situado entre 1,5 y 3 mm., un grupo intermedio entre 3 y 6-7 mm. y tumores con elevado riesgo que serían aquellos que superan los 6-7 mm. de espesor máximo^{27,32}.

El número de mitosis ha sido considerado como un factor de agresividad celular y por tanto con carácter pronóstico, incluido por ejemplo en el sistema de graduación de Jakobsson³³. Sin embargo, en relación con las metástasis no ha podido encontrarse asociación estadística salvo en el estudio de Lund y col.³⁴.

La infiltración perineural en los tumores de cabeza y cuello es del 27-30%^{31,35}, aunque existen ciertas localizaciones como la cavidad oral y los senos paranasales con mayor predilección, 37% y 46,2%, respectivamente. La infiltración perineural ha sido considerada como un importante factor pronóstico y relacionado de forma importante con el desarrollo de metástasis cervicales en carcinomas de cavidad oral y labio (Brown y col.³⁵; Frierson y Cooper³⁶; Martínez Gimeno y col.²⁰). Otras series como la de Soo y col.³⁷ no han podido hallar esta

correlación. La invasión microvascular (linfática, venosa o arterial) ha sido paradójicamente muy poco estudiada. En el estudio multivariante de Crissman y col.³⁰ y en el de Martínez Gimeno y col.²⁰ fue el factor de mayor peso en relación con las metástasis cervicales, de tal forma, que cuando ésta estaba presente la incidencia de extensión cervical era del 74,2% y del 27,1% cuando ésta era negativa²⁰.

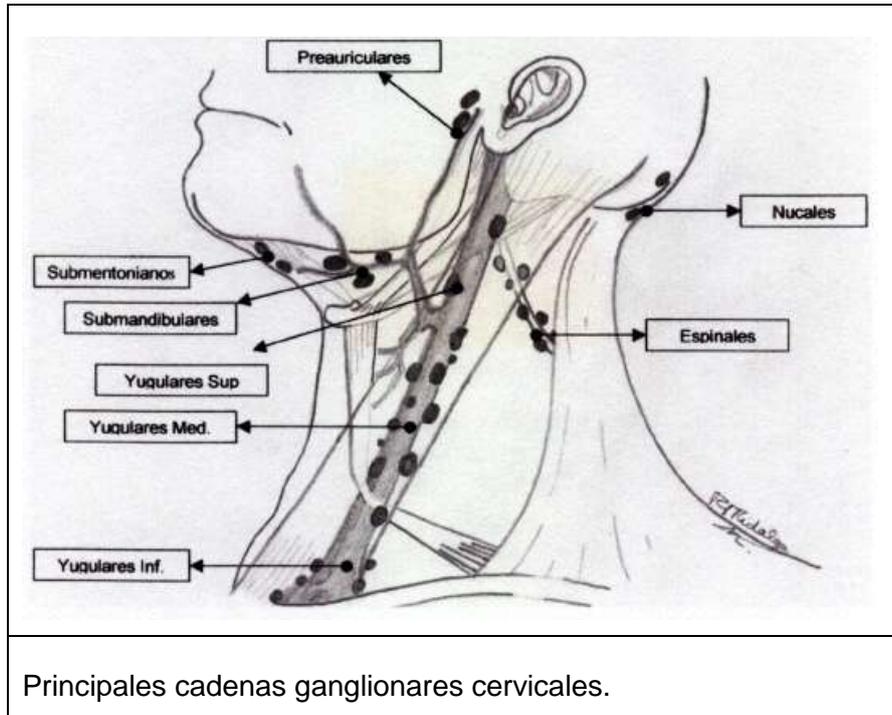
La morfología de la invasión tumoral puede ser diversa: uniforme, radiada, nidos sueltos o mixta. Esta morfología sería una evidencia de la disgregación celular y por tanto de la posible tendencia a las metástasis. Según nuestros resultados la presencia de un frente de invasión uniforme se asocia a un menor índice de metástasis^{27,36}. Por el contrario, una interfase irregular o disgregada implica un riesgo elevado para el extensión a distancia.

El grado de respuesta inflamatoria peritumoral puede ser considerado como una repuesta inmunitaria del organismo frente al tumor. De esta forma estudios como el de Frierson y Cooper³⁶ encontraron que el 30% de los tumores no metastásicos presentaban una intenso infiltrado inflamatorio frente a sólo el 10% de los metastásicos. Para otros autores²⁷ la presencia de una moderada-intensa reacción inflamatoria también posee un carácter protector para el desarrollo de metástasis.

3. Los factores moleculares que influyen en el desarrollo de metástasis son desafortunadamente desconocidos en esencia., aunque se sabe que existe clara correlación con la composición de la matriz extracelular y proteínas como las vinculinas e integrinas³⁸. El mecanismo molecular por el cual se regulan estas proteínas no enteramente conocidos pero existen regulación por los genes de respuesta inmediata (fos, jun, MAD) mediante un patrón de fosforilación, a pesar de lo cual no ha podido encontrarse asociación entre la expresión de ninguno de los isotipos de la proteína quinasa C (PKC) y el desarrollo de las metástasis³⁹. Factores como el contenido de DNA si han sido estudiados con finalidades pronósticas y su correlación con el desarrollo de metástasis de tal forma que aquellos tumores con contenido aneuploide presentan metástasis en un 65% frente a sólo un 24% en los diploides⁴⁰.

2. ANATOMIA DE LOS GANGLIOS LINFATICOS DEL CUELLO.

En 1938, Rouviere⁴¹ describió detalladamente el complejo plexo linfático cervical; a partir de entonces se han dado diversos nombres a los ganglios cervicales, según su localización anatómica (p.ej., ganglio yugulodigástrico, grupo yugular superior, espinal superior, supraclavicular, etc.).



La práctica del vaciamiento cervical ganglionar requiere, evidentemente, un conocimiento adecuado de la anatomía del cuello, zona anatómica compleja debido a la diversidad y número de estructuras que se hallan en tan reducido espacio.

Así, la Aponeurosis Cervical o Fascia Cervical puede considerarse integrada por tres hojas fundamentales:

- **Aponeurosis Cervical Superficial:** rodea al Músculo Esternocleidomastoideo (ECM) mediante una hoja externa más gruesa y otra interna más fina. Salta entre los dos músculos ECM pasando por delante del plano de los músculos prelaríngeos y entre el músculo ECM y el Trapecio para cubrir el triángulo supraclavicular. Hacia arriba se continua con la aponeurosis del Masetero, hacia atrás con la aponeurosis de la nuca y hacia abajo con la aponeurosis pectoral superficial. También recubre la glándula Submaxilar y termina fijándose en el borde inferior de la mandíbula.

- **Aponeurosis Cervical Media:** se extiende en la masa de tejido conectivo que rodea en forma de vaina a los grandes vasos del cuello, al Vago y a los ganglios linfáticos del cuello. Se encuentra soldada en la región prelaríngea a

la Fascia Cervical Superficial y desde ahí hacia atrás se van separando dejando entre si un espacio relleno de grasa y tejido conectivo laxo.

- **Aponeurosis Cervical Profunda:** se encuentra envolviendo la superficie anterior de la columna cervical, los músculos escalenos y otros músculos prevertebrales.

Las estructuras anatómicas fundamentales a considerar en este caso, son aquellas que nos darán los límites de la resección. Para ello, recordaremos qué podemos encontrar en estos límites:

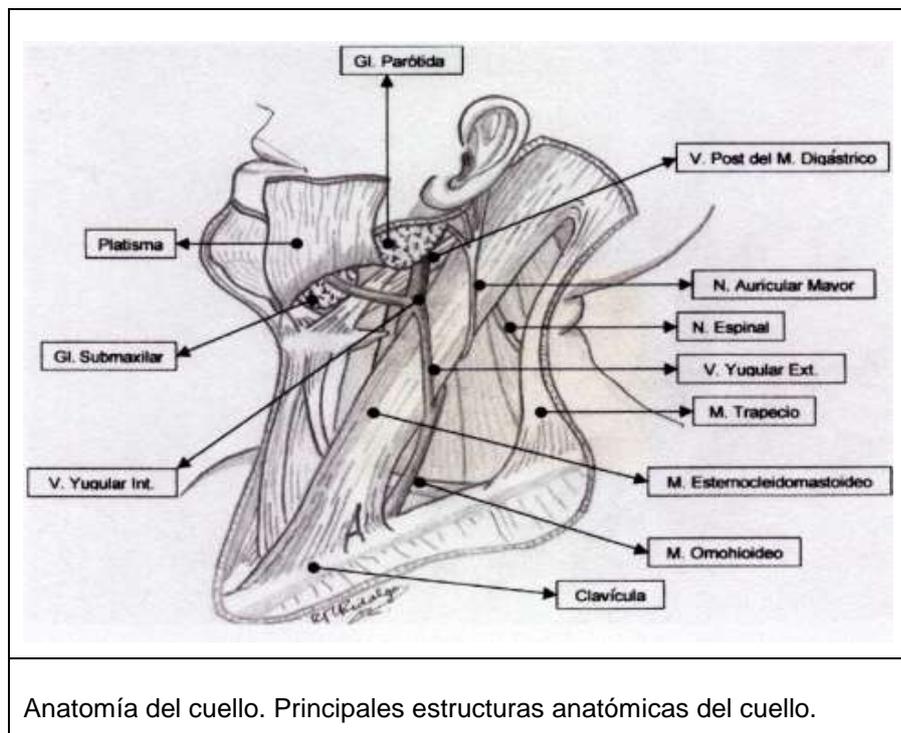
- **Límite superior:** Se halla en una línea paralela al borde inferior mandibular, donde encontraremos los siguientes órganos: glándula Submaxilar, ganglios submentonianos y submandibulares, vena y arteria Faciales, vena concomitante intraparotídea, fascia intermaxiloparotídea y músculos Estilohioideo, Digástrico y porción mas superior del ECM. Por encima de la incisión debe quedar la rama marginal del nervio facial que inerva los músculos del labio inferior y del mentón y que circula paralela al borde de la mandíbula a una distancia de éste de aproximadamente unos 2 cm.

- **Límite posterior:** El punto en el que emerge el nervio auricular mayor se denomina punto nervioso de Erb. Esta es una referencia fundamental ya que por encima de ella nos encontramos en territorio potencial del IX par craneal, el Espinal, que en algunos casos ha de ser considerado y respetado. De este punto para arriba el límite posterior es formado por la confluencia de los músculos ECM, Esplenio de la cabeza y elevador de la escápula. Desde el punto de Erb hacia abajo queda constituido el triangulo supraclavicular, que a su vez tiene como límites:

1. Por delante el músculo ECM.
2. Por detrás el músculo Trapecio.
3. En profundidad: músculos Escalenos y vaina vasculonerviosa que cierra el espacio interescalénico anterior.
4. Por fuera la Fascia Cervical Superficial.
5. Por debajo el músculo Omohioideo y la clavícula.

- **Límite inferior:** lo constituyen el borde superior de la clavícula y el músculo Omohioideo.

- **Límite anterior:** Línea blanca infrahioidea o confluencia de la fascia común y propia de los músculos prelaríngeos.



NIVELES GANGLIONARES CERVICALES

Con objeto de estandarizar la nomenclatura anatómica y clasificar adecuadamente las diversas disecciones de cuello, en 1991 se adoptó a escala mundial la clasificación esquemática establecida por el servicio de tumores de cabeza y cuello del Memorial Hospital Sloan-Kettering Cancer Center⁴². Este sistema divide las áreas ganglionares cervicales en seis niveles, a los que se designa con números romanos:

- **Nivel I.**

-Grupo submentoniano: Localizado entre los vientres anteriores del músculo digástrico, por arriba del hioides.

-Grupo submaxilar: Localizado en el triángulo submaxilar limitado por la rama horizontal de la mandíbula, los vientres anterior y posterior del músculo digástrico y el músculo milohioideo.

- **Nivel II.**

-Grupo yugular alto: Localizados en el tercio superior de la vena yugular interna desde la bifurcación carotídea (quirúrgicamente) o el hueso hioides (clínicamente) hasta la base del cráneo y entre los bordes anterior y posterior del músculo esternocleidomastoideo.

- **Nivel III.**

-Grupo yugular medio: Localizados alrededor del tercio medio de la vena yugular interna, desde la bifurcación carotídea hasta el omohioideo (quirúrgicamente) o la región cricotiroides (clínicamente) y los bordes posterior y anterior del esternocleidomastoideo.

- **Nivel IV.**

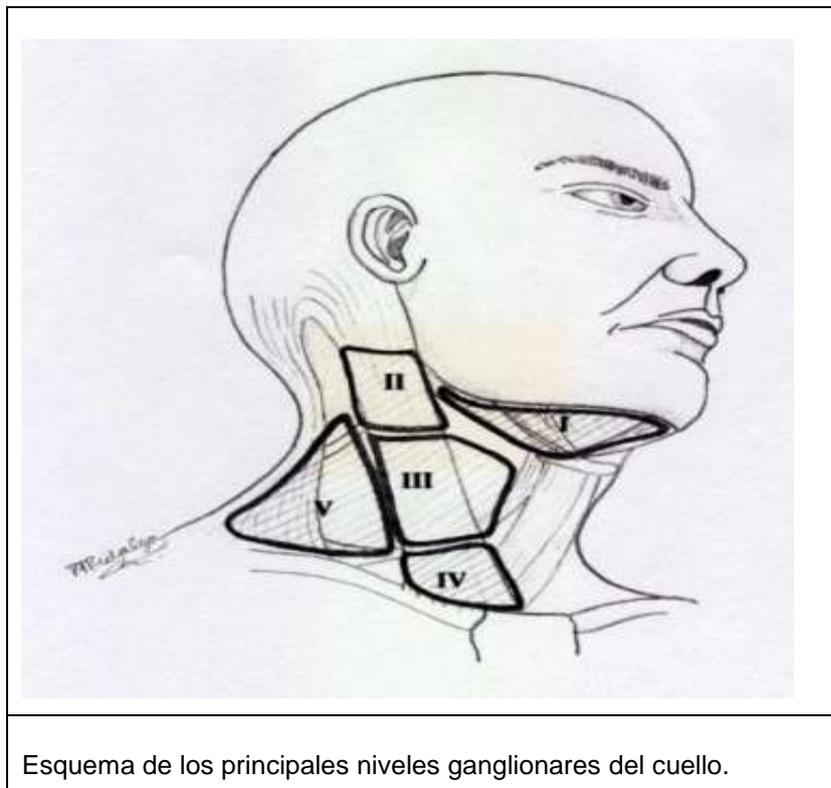
-Grupo yugular inferior: Ganglios alrededor del tercio inferior de la vena yugular interna, desde el omohioideo hasta la clavícula y entre ambos bordes del músculo esternocleidomastoideo.

- **Nivel V.**

-Grupo del triángulo posterior: Localizados a lo largo de la mitad inferior del nervio espinal accesorio y de la arteria cervical transversa, sus límites son el borde anterior del trapecio, la clavícula y el borde posterior del esternocleidomastoideo, los ganglios supraclaviculares se incluyen en éste nivel.

- **Nivel VI.**

-Compartimiento central o anterior: Localizado entre el hioides, el manubrio esternal y ambas arterias carótidas, incluye los ganglios peritiroideos, paratraqueales, recurrenciales y precricoides.



También podemos considerar la existencia de un Nivel VII, que estaría constituido por los ganglios traqueoesofágicos y mediastínicos.

Consideración aparte merecen otras cadenas, como por ejemplo las preauriculares, las infraparotideas, las nucales, las paramandibulares o las prelaríngeas, para cuya exéresis se precisan abordajes específicos cuando no pueden ser remozadas con la pieza quirúrgica. Merece especial mención la consideración de los ganglios infraparotideos: área de drenaje de las neoplasias localizadas en la piel de la región auricular anterior y posterior, de la región ocular, frontal, temporoparietal anterior y media, y perimastoidea, así como en contados casos, de la región del ala de la nariz, de la faringe y de la órbita; esto es de especial interés a la hora de tratar dichas neoplasias, ya que será ésta, y no el cuello, la primera escala de la diseminación linfática y deberá practicarse una parotidectomía de forma conjunta cuando sea necesario el vaciamiento cervical.

3. DIAGNOSTICO DE LA AFECTACION GANGLIONAR.

Conocidas la localización de los ganglios, su distribución y clasificación, la relación de su afectación con el pronóstico y las indicaciones más usuales del vaciamiento cervical, consideraremos a continuación cómo proceder al diagnóstico de dicha afectación ganglionar.

Los pacientes con carcinomas de la cabeza y el cuello requieren un examen cuidadoso. Lo primero y fundamental es el examen clínico del cuello, por palpación de las diferentes áreas ganglionares. Generalmente, para un otorrinolaringólogo experimentado, los ganglios mayores de 1 o 2 cm. no pasarán desapercibidos. Los de menor diámetro, así como aquellos que se encuentren bajo estructuras como el músculo ECM, serán más difíciles de localizar.

Por supuesto, es obligatoria la confirmación por biopsia e histopatología de que la lesión es cancerosa. Para algunos autores⁴³, además, sería preciso realizar una esofagoscopia junto con la laringoscopia, para una correcta evaluación de la cavidad oral, la faringe y el esófago. Esto sería debido a que existe una incidencia aproximadamente del 10% al 15% de tumores primarios sincrónicos, (que ocurren al mismo tiempo en que se presenta el tumor primario), en el cáncer de cabeza y el cuello, siendo el esófago la localización donde con mayor frecuencia aparecen estos segundos tumores primarios subclínicos.

La broncoscopia no es tan productiva en la definición de un segundo tumor primario como lo es la radiografía del tórax y, por lo tanto, no es obligatoria.

Asimismo, se ha encontrado que ni el examen de exploración del hígado y del bazo, ni el del hueso, tienen valor diagnóstico importante en la evaluación de los pacientes con cáncer de la cabeza y el cuello, de modo que solamente consideraremos el estudio de extensión para aquellos casos en los que exista un alto índice de sospecha de metástasis a distancia.

Por otra parte, las tomografías axiales computarizadas (TAC) y los exámenes por resonancia magnética (RM) son también útiles para determinar mejor la extensión de la enfermedad en el sitio primario y el cuello⁴⁴. En cuanto al TAC, los criterios de malignidad son:

- Ganglio mayor de 1,5 cm. en las zonas I o II.
- Ganglio mayor de 1 cm. en el resto de las zonas.
- Áreas de necrosis central.
- Agrupamiento de 3 ó más ganglios.
- Cuando la relación entre el diámetro axial y el transversal del ganglio tienda a 1, es decir cuanto más redondeada sea la morfología del ganglio.

En cuanto a la PAAF guiada por ecografía, se trata de una técnica fiable, con mayor especificidad y sensibilidad (puede detectar nódulos de hasta 0.5 cm. de diámetro) que la del TAC. Por ello es capaz de diagnosticar la enfermedad ganglionar en estadios más precoces.

Por último, la P.E.T. (Tomografía por emisión de Positrones) es la técnica que ofrece una sensibilidad y especificidad mayores, sin embargo, la disponibilidad escasa de esta tecnología y su alto coste limitan su uso actualmente.

4. EL TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS GANGLIONARES CERVICALES.

Hace aproximadamente 100 años se describió la disección radical que, hasta el momento, constituye el mejor método para el tratamiento de las metástasis ganglionares, clínicas u ocultas, del carcinoma de la Vías Aerodigestivas Superiores (VADS). Este procedimiento tiene tres objetivos:

- extirpar los ganglios metastásicos,
- clasificar adecuadamente a los pacientes que no tienen ganglios palpables al momento del diagnóstico
- y hacerlo con la menor morbilidad posible.

También se han descrito diversas modificaciones que se han hecho a la técnica original con la finalidad de lograr el mismo control tumoral con la menor morbilidad posible. Debido a esto se ha informado sobre numerosas técnicas y diversas nomenclaturas, lo que ha causado confusión en las indicaciones de cada una de las variantes quirúrgicas.

Durante el siglo XX se desarrollaron dos conceptos que transformaron el enfoque clásico sobre la disección de cuello. El primero es que la “radicalidad” no necesariamente implica mejor tratamiento oncológico; el segundo es que la “extensión” del procedimiento depende de las características del cuello en el momento del diagnóstico. Hoy se sabe que aun en pacientes con ganglios metastásicos es posible conservar estructuras no ganglionares, sin menoscabo del control regional, y que en pacientes sin ganglios palpables, se pueden seleccionar los grupos ganglionares con alto riesgo de metástasis ocultas y realizar procedimientos “selectivos” con menor morbilidad.

4.1. TIPOS DE VACIAMIENTO GANGLIONAR CERVICAL.

George Crile fue el primero que describió, en 1906, la Disección Cervical Radical (DCR) para el tratamiento quirúrgico de pacientes con cáncer de Vías Aerodigestivas Superiores (VADS)⁴⁵; sin embargo, esta técnica no se popularizó hasta 1944, 38 años después, cuando Hayes Martin^{46,47} la aplicó de manera sistemática en el Memorial Hospital de Nueva York.

La DCR descrita por estos autores consistía en extirpar todos los ganglios cervicales ipsilaterales al tumor, localizados entre el borde inferior del maxilar inferior (por arriba), la clavícula (por debajo), la línea media (en la región anterior) y el borde anterior del músculo trapecio (posteriormente), e incluye la vena yugular interna (VYI), los músculos esternocleidomastoideo (ECM) y omohioideo, así como el nervio espinal accesorio (NEA); actualmente se conoce a esta técnica como disección radical de cuello y constituye el estándar con el que se comparan las diversas modificaciones que se han descrito al paso del tiempo.

Desde sus inicios, la DCR ha sido el único método quirúrgico empleado en el tratamiento de pacientes con metástasis ganglionares cervicales de carcinomas de VADS. Durante 30 años se aplicó la DCR tanto a pacientes con metástasis

cervicales (N+) como a los que no tenían ganglios metastásicos (N0) demostrados, pero con alto riesgo de metástasis ocultas.

Fue en la década de 1970 cuando Bocca, Byers y Lingeman⁴⁸⁻⁵⁰ propusieron modificaciones a la DCR, con preservación de estructuras no ganglionares, a fin de disminuir la morbilidad estética y funcional. En el decenio de 1980, los cirujanos de cabeza y cuello de M.D. Anderson, en Houston, describieron disecciones de cuello en pacientes N0, en las que sólo se incluyeron los grupos ganglionares en riesgo (disecciones selectivas), con preservación de estructuras no ganglionares y grupos de ganglios con pocas probabilidades de tener metástasis, según la localización y el tamaño del tumor primario. Con esta técnica se obtuvo mejor estética y funcionalidad y se logró en control tumoral similar al que se alcanza con la disección radical⁵¹. En el decenio de 1990, algunos autores informaron que la disección selectiva de cuello es tan eficaz como la DCR, aun en pacientes con N+⁵² basaron sus trabajos en la teoría de que la diseminación ganglionar es tan secuencial y predecible en estos pacientes como en aquellos que no tienen metástasis cervicales. Sus resultados demostraron que, en pacientes selectos, las metástasis en el triángulo posterior del cuello son tan poco frecuentes que no es necesario disecar dicho triángulo, lo que disminuye el riesgo de lesión del par craneal XI.

La técnica de mapeo linfático con biopsia del Ganglio Centinela ha servido para seleccionar pacientes con cáncer de mama y melanoma a quienes conviene practicar linfadenectomía; en fecha reciente se aplicó esta técnica en casos de cáncer de cabeza y cuello con resultados alentadores^{11,54}; probablemente, dentro de pocos años se tendrá la capacidad de seleccionar pacientes para la disección de cuello con base en los resultados del estudio histopatológico de un solo ganglio, el centinela; así, en los casos donde no haya ganglios palpables ni Ganglio Centinela negativo se podrá evitar con toda seguridad la morbilidad que ocasiona esta cirugía radical.

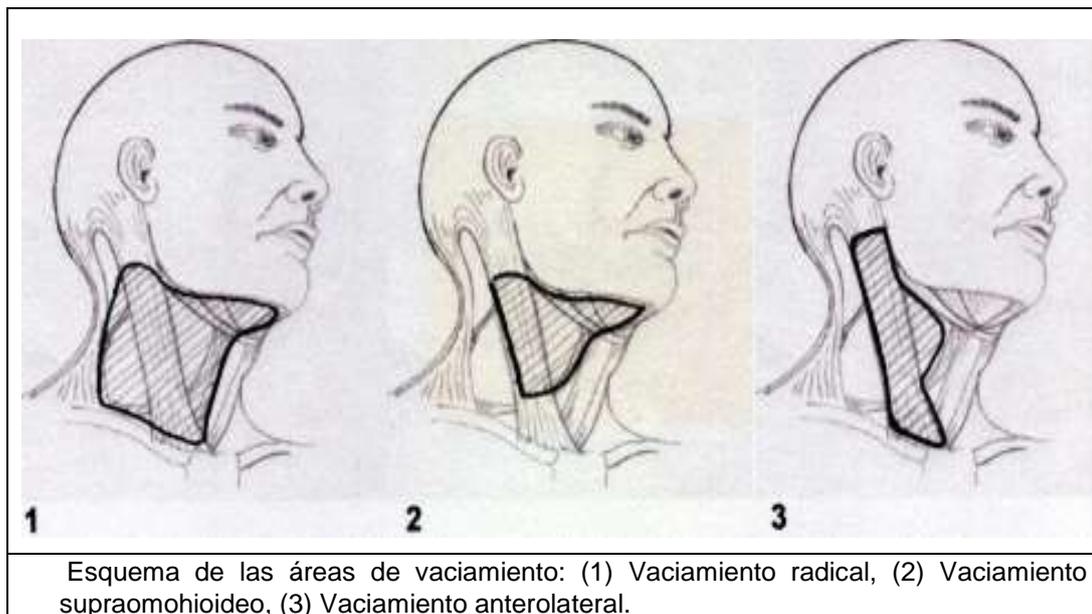
Debido a la gran cantidad de modificaciones realizadas a la DCR para disminuir la morbilidad que causa, a partir del decenio de 1970 se desarrolló una nomenclatura extensa y confusa que, en algunos casos, asigna distintos nombres para identificar un mismo tipo de cirugía, como disección modificada, disección radical modificada, disección funcional, disección conservadora y otras denominaciones. Así, en 1991, la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello⁴² propuso una sola nomenclatura para todas las variantes de la DCR, basada en las estructuras no ganglionares y los niveles disecados en el procedimiento:

La **disección radical** de cuello (descrita por Crile y Martín) es el procedimiento básico a partir del cual se harán las modificaciones necesarias y con el que se compararán los resultados obtenidos mediante las variantes. Dicho procedimiento consiste en extirpar los niveles ganglionares I a V, además del ECM, la VVI y el NEA.

La **disección radical modificada** de cuello consiste en la preservación de una, dos o las tres estructuras no ganglionares mencionadas, con disección de los niveles I a V; a la vez, esta intervención será de tipo I, II o III, según la estructura preservada:

- a) Tipo I: preservación del nervio espinal accesorio
- b) Tipo II: preservación del nervio espinal accesorio y de la vena yugular interna
- c) Tipo III: además de preservar el nervio y la vena, también se conserva el músculo esternocleidomastoideo.

En la **disección selectiva** de cuello, además de las tres estructuras no ganglionares indicadas, se preservan uno o dos grupos ganglionares. La intervención puede ser supraomohioidea (resección de los niveles I, II y III), anterolateral (resección de los niveles II, III y IV), lateral, posterolateral o en el compartimiento central.



En la **disección limitada** del cuello, se practica una resección de no más de 2 niveles ganglionares.

La **disección radical extendida** abarca alguna estructura no ganglionar que normalmente no se extirpa en la disección radical, como el par craneal XII, la arteria carótida o el nervio vago. Por último, dependiendo de que haya o no metástasis ganglionares cervicales, la DCR podrá ser electiva, en pacientes sin ganglios metastásicos, o terapéutica, en quienes sí tienen metástasis ganglionares detectadas.

Diseminación ganglionar secuencial del cáncer de VADS.

El concepto en que se basa la disección selectiva de cuello consiste en que la diseminación ganglionar es predecible y secuencial en los carcinomas de VADS. Los trabajos de Fisch⁵⁴ mediante linfografía demostraron que el flujo linfático cervical es unidireccional y descendente; el material de linfografía inyectado en la región retroauricular se concentra en los “ganglios de unión”, localizados en la porción más alta de los niveles II y V; de ahí descienden hacia el triángulo posterior y de éste continúan hacia los niveles yugulares (II a IV); sin embargo, aún no se ha detectado algún flujo “retrógrado”, de las yugulares hacia

el triángulo posterior. En teoría, si los “ganglios de unión” contienen metástasis, cualquier nivel podría estar afectado. El cáncer de VADS (excepto el originado en la nasofaringe) en raras ocasiones se disemina a los “ganglios de unión”, lo cual es la razón de que las metástasis en nivel V sean tan poco frecuentes; además, esto justifica las disecciones selectivas, aun en pacientes con N+ en los niveles II a IV.

En 1972, Lindberg⁵⁵ demostró que, en pacientes con metástasis cervicales ganglionares, el tamaño del tumor primario (T) se relaciona en forma directamente proporcional con las metástasis ganglionares en casos de cáncer de cavidad oral y paladar blando; sin embargo, no se observa esta relación en tumores de amígdalas, base de lengua, laringe supraglótica e hipofaringe; además, dicho investigador demostró que la diseminación ganglionar es predecible a partir del sitio primario.

Incidencia de metástasis ocultas descritas en la literatura.

AUTOR	Fecha	Localización	T1%	T2%	T1 + T2%
Meldenson	1976	Lengua	18%(38/209)	33%(37/111)	23% (75/320)
Whitehurst	1977	Lengua	24%(20/82)	57%(16/28)	33%(30/110)
Johnson	1980	Lengua	36%(10/82)		
Teichgraeber	1984	Lengua	3%(6/18)	37%(11/30)	35%(17/48)
Spiro	1986	Lengua + FOM			27%(17/63)
Cunningham	1986	Lengua + FOM			42%(18/43)
Fakih	1986	Lengua			66%(14/21)
Yuen	1999	Lengua			36%(18/50)
Woolgar	1995	Oral y orofaringe (T1-T4)			45% T1-T4 26% Micrometástasis
Van den Brekel	1996	Oral y orofaringe (T1-T4)			37% (36/96) 25% Micrometástasis

4.2. LOCALIZACION TUMORAL Y AREAS DE DRENAJE LINFATICO.

Por otra parte, conocer la preferencia en el drenaje de las diferentes áreas anatómicas es de utilidad para el tratamiento integral de las neoplasias que las afectan, como ejemplo podemos incluir la siguiente relación:

- Las neoplasias del tercio medio del labio inferior, de la parte anterior del suelo de la boca y de la encía anteroinferior metastatizan a los ganglios submentonianos y submandibulares.
- Los tumores de las áreas laterales del labio inferior lo hacen preferentemente en los ganglios submandibulares.

- Los tumores de la región posterior del cuero cabelludo drenan en los ganglios nucales. Para el tratamiento de estas adenopatías existe también una variedad de vaciamiento denominada vaciamiento posterior.
 - Los tumores de labio superior suelen hacer escala en primer lugar en los ganglios preauriculares e infraparotídeos y luego en los inframandibulares, yugulares superiores y yugulares medios.
 - Los tumores de la lengua metastatizan frecuentemente en los niveles II, I y III, por este orden de preferencia. Si el tumor afecta a la punta de la lengua o a la línea media podríamos encontrar afectación bilateral o contralateral.
 - Los tumores de la mucosa yugal metastatizan con frecuencia en los ganglios infraparotídeos, submandibulares y yugulodigástricos.
 - El paladar y la encía superior drena en los ganglios submandibulares y yugulodigástricos.
 - La encía mandibular drena en los ganglios submandibulares, yugulodigástricos y yugulares medios.
 - Los tumores del macizo facial (fosas nasales, senos, orbitas, maxilar, etc.) metastatizan con más frecuencia en los niveles ganglionares I y II.
 - La Parótida drena a los ganglios submandibulares y del triangulo posterior.
 - La glándula submaxilar tiene su drenaje linfático resumido en los niveles II y III.

Así, los tumores de la cavidad oral envían metástasis a los niveles I a III y, rara vez, a los niveles IV y V; los de orofaringe metastatizan a los niveles II a IV y, en contadas ocasiones, al nivel I; los de laringe supraglótica e hipofaringe rara vez envían metástasis al nivel I, sino que lo hacen principalmente a los niveles II a IV. Los tumores de la nasofaringe son los únicos que tienen diseminación “desordenada” hacia los niveles II a V.

Byers⁵¹ corroboró los postulados de esta investigación, pues obtuvo resultados semejantes, aunque en pacientes sin ganglios metastásicos al momento del diagnóstico. Más tarde, los trabajos de Shah y col.^{19,56,57}, con más de 1100 disecciones de cuello, demostraron que tanto en pacientes N0 como N+, las posibilidades de metástasis en los diferentes niveles dependen del estado ganglionar al momento del diagnóstico, el sitio del primario y el T.

En otro estudio, realizado en el Memorial Hospital⁵⁸, se demostró en más de 1200 muestras de DCR que las metástasis al nivel V sólo afectan a 3% de los pacientes con cáncer de VADS, excluyendo los de nasofaringe, principalmente en cáncer de orofaringe e hipofaringe, de donde se concluye que es posible evitar la disección a dicho nivel.

Selección del tipo de DCR.

La DCR persigue tres objetivos:

1. Extirpar todos los ganglios con metástasis

2. Clasificar adecuadamente a los pacientes, detectando metástasis ganglionares ocultas en pacientes N0.
3. Reducir la morbilidad sin comprometer los dos objetivos anteriores.

Así, podemos clasificar a los pacientes en dos grupos:

a) Pacientes sin metástasis ganglionares (N0).

En los pacientes sin metástasis ganglionares, lo primero que se debe decidir es realizar o no DCR. Esta decisión es controversial, pues no se cuenta con pruebas suficientes para demostrar que la disección electiva (DE) mejore la supervivencia o aumente el intervalo sin enfermedad en estos pacientes; el único estudio prospectivo que se ha realizado al respecto no demostró ventaja alguna con la DE⁵⁹. Otros autores, sin embargo, han encontrado que los sujetos sometidos a DE tienen mejor supervivencia y control tumoral que los observados en tal estudio⁶⁰⁻⁶². Independientemente de lo anterior, parece que las personas beneficiadas por la DCR son las que tienen metástasis ocultas y para no excluirlas de la selección se recomienda efectuar DE en quienes tienen riesgo de 20% o mayor de padecer metástasis ocultas⁶³. Un principio oncológico aceptado es que se debe dar igual tratamiento a las metástasis en cuello que al tumor primario; por tanto, hay que practicar DE cuando se decida dar tratamiento quirúrgico a pacientes con tumores de cavidad bucal, orofaringe, laringe supraglótica e hipofaringe con alto riesgo de metástasis ocultas; otra indicación de la disección electiva es la imposibilidad mantener al paciente bajo vigilancia adecuada.

Para decidir el tipo de disección electiva que se llevará a cabo se deben tomar en cuenta dos factores: 1. La probabilidad de metástasis ocultas, y 2. El sitio de metástasis.

Con base en estos dos puntos podemos concluir que:

- a) En pacientes con cáncer de cavidad oral T1 con más de 2 mm. de espesor y T2-4 se debe efectuar disección supraomohioidea (I a III)
- b) En pacientes con cáncer de orofaringe se recomienda la disección lateral (II a IV) o anterolateral (I a IV)
- c) En pacientes con cáncer laríngeo, supraglótico e hipofaríngeo está indicada la disección lateral (II a IV).

Se debe concluir que la disección anterolateral (niveles I a IV) es el tipo de DE que se puede llevar a cabo con seguridad en todos los casos.

Durante mucho tiempo se ha pensado que otra alternativa adecuada para pacientes N0 consiste en vigilar el cuello; si durante la vigilancia surgen metástasis ganglionares, se podrá efectuar la DR. Sin embargo, se ha demostrado que la mitad de los pacientes con recurrencias al cuello tienen N2 (metástasis ganglionar de 3 a 6 cm.) o rotura capsular ganglionar⁶⁴.

No obstante, en la última actualización de la nomenclatura para las DCR publicada por la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello⁶⁵ se sugiere (para simplificarla aún más y disminuir la confusión) no dar

nombre a las disecciones selectivas y referirse a ellas por la mención de los niveles ganglionares disecados (I a III, I a IV, II a IV, etc.).

b) Pacientes con metástasis en cuello (N+).

Las metástasis ganglionares cervicales al momento del diagnóstico constituyen una indicación absoluta para realizar disección de cuello; sin embargo, es posible practicar un procedimiento con menor morbilidad que la DCR, por ejemplo, con preservación del NAE, cuando éste no se halla invadido (DMC tipo 1), sin disminuir el control regional⁶⁴. Asimismo, en pacientes con metástasis ganglionares menores de 3 cm. y sin signos de invasión tumoral extraganglionar es posible preservar otras estructuras no ganglionares, como ECM, VYI o ambas, mediante DRMC de tipo 2 o 3. La DCR está indicada para pacientes con ganglios mayores de 3 cm. o invasión tumoral extraganglionar⁵¹. Aún hay controversia acerca de las disecciones selectivas en pacientes N+. Sha y col.^{20,56} demostraron que en personas con cuello positivo, el porcentaje de metástasis se incrementa a todos los niveles, pero la diseminación es predecible, igual que en pacientes N0. Hay informes^{51,52,66} de que, en pacientes N+, el control que se logra con disección selectiva es igual al obtenido con DCR, pero esto aún es tema de debate.

Debido a la escasa probabilidad de que los pacientes con N+ limitado a los niveles yugulares tengan metástasis en el nivel V⁵⁸, parece lógico pensar que la disección anterolateral no permitirá lograr un control similar al que se obtiene con cualquier tipo de DRM.

En definitiva, que la disección radical de cuello es el método quirúrgico estándar para la clasificación por etapas y tratamiento de los pacientes con cáncer de vías aerodigestivas superiores. Puede ser electiva o terapéutica, dependiendo de que el paciente tenga o no ganglios cervicales con metástasis al momento del diagnóstico.

En pacientes sin ganglios palpables se limitará la observación del cuello a quienes tengan tumores con menos del 20% de probabilidades de metástasis ocultas; es posible practicar disecciones selectivas a estos pacientes y extirpar solamente los grupos ganglionares en riesgo. En todos los demás casos se deberá efectuar algún tipo de disección cervical.

En personas con ganglios palpables, el procedimiento recomendado es la disección de los cinco niveles, con preservación de las estructuras no ganglionares que no estén invadidas; sin embargo, aún no se cuenta con suficientes pruebas para fundamentar la disección selectiva en pacientes N+. Dicho de otra manera, las indicaciones del Vaciamiento Ganglionar Cervical serían las siguientes:

1. Linfadenectomía supraomohioidea.

- En los tumores T2, T3 y T4, N0, ya que la probabilidad de metástasis regionales se eleva al 20%.
- En los T1, N0 de elevado riesgo (escasa diferenciación, afectación perineural, profundidad mayor de 4 mm.)

2. Linfadenectomía funcional.

- En los tumores N0 nos plantearemos el vaciamiento cervical funcional electivo en las siguientes circunstancias:
 - Tumores de gran tamaño: T3 o T4.
 - Espesor tumoral de más de 4 mm.
 - En pacientes que no toleren la Radioterapia como tratamiento.
 - En pacientes que no se van a poder controlar.
 - Cuando exista dificultad para evaluar la enfermedad por un cuello grueso, corto o deforme.
 - T1 y T2 de alto riesgo histológico.
- Tumores N1 en los que el tumor no se extienda a estructuras adyacentes ni rompa la cápsula ganglionar, (será necesaria la evaluación individual del caso).
 - En los N2 en las mismas condiciones.

3. Linfadenectomía radical de cuello.

- En los tumores N1 con alto riesgo (diseminación extracapsular, gran afectación linfática, etc.).
 - En los N2, en las mismas circunstancias anteriores, también existe la misma indicación.
 - En los N3.
 - En los N2 y N3 con afectación bilateral se realiza disección radical modificada bilateral con conservación de la vena yugular del lado menos comprometido.

Otro aspecto importante que debemos considerar es que, cuando han existido interferencias en el flujo linfático (cicatrices previas, inflamación, trombos, irradiación metástasis, etc.), pueden desarrollarse trayectos linfáticos alternativos: en estos casos la intervención deberá de ser lo más radical posible incluyendo las cadenas colaterales e incluso las contralaterales.

En lo referente a la linfadenectomía radical clásica bilateral mencionaremos que ésta se practicará en aquellos casos en los que la neoplasia primaria se localice en posición mediana o paramediana. El vaciamiento debe ser bilateral cuando el tumor se localiza en la línea media o en tumores de paladar blando, que tienen la mayor incidencia de metástasis bilateral, y en los de lengua. Además es necesario aclarar que cuando se estime necesaria la realización de un vaciamiento radical bilateral, hemos de tener en cuenta que es un procedimiento con una mortalidad intraoperatoria de aproximadamente el 15% y que genera notables problemas funcionales derivados de la exéresis del nervio espinal (pueden corregirse mediante transferencias tendinosas) y sobre todo, de la extracción de las dos venas Yugulares internas: el drenaje de éstas es suplido luego por las venas Vertebrales y por las faríngeas, pero en ocasiones este flujo no es suficiente por lo que se recomienda demorar los vaciamientos un periodo de 2 a 3 semanas, o bien practicarlos de forma conjunta respetando la vena del lado que se considere esté menos afectado, empezando la intervención por ese lado, ya que de encontrarse afectación de la vena intraoperatoriamente, será conveniente abstenerse de practicar en ese mismo acto el vaciamiento del otro lado y postergarlo 15 o 20 días.

Así mismo, hemos de considerar que existen unos criterios de inoperabilidad de la enfermedad metastásica cervical que son: tumor primario no controlable, afectación de la columna vertebral o base de cráneo, fijación a estructuras profundas no extirpables y piel simultáneamente, extensa diseminación tumoral fuera de los ganglios cervicales sin márgenes definidos y afectación de la carótida interna.

Por otra parte, la aplicación de Radioterapia postoperatoria se lleva a cabo en los casos N2 y N3, además de en los N1 en los que se constate la existencia de rotura capsular, márgenes afectos o alto riesgo histológico. También se considerará para los tumores T3 y T4. Cuando la enfermedad se extiende a la carótida, al plexo braquial o supera los planos fasciales, los tratamientos no se consideran efectivos. En estos casos cabe plantearse la cirugía desde un punto de vista paliativo.

De todas formas, y a pesar de la radicalidad que se persigue con estas técnicas, ésta es relativa, ya que se estima que aproximadamente un 10% de los ganglios no son extirpados (recordemos las cadenas prelaríngeas, nucales, preauriculares, etc.). No obstante, la repercusión que esto pudiera tener en el resultado final del tratamiento parece que no es determinante, en función de la naturaleza, la localización y el tratamiento de la neoplasia primaria.

COMPLICACIONES DEL VACIAMIENTO CERVICAL.

En cuanto a las posibles complicaciones de los distintos tipos de Vaciamiento Cervicales, se pueden citar las siguientes:

- **Hemorragia y/o hematoma:** debido a la gran irrigación de las estructuras cervicales y a la amplia disección que se practica, con importantes despegamientos, y el contacto íntimo que se tiene en el campo con los vasos cervicales, ésta puede considerarse una de las complicaciones más frecuentes. Para evitarla será necesaria la práctica de una hemostasia exquisita y la colocación de drenajes tras la intervención. En los casos en los que la hemorragia provoque caídas importantes del hematocrito y de los niveles de hemoglobina será necesaria la transfusión sanguínea, y en los casos de sangrado activo la reintervención quirúrgica. También añadiremos que en este tipo de intervenciones es recomendable cruzar y reservar sangre preoperatoriamente.

- **Infeción:** la colocación de los campos secundarios cumple como función la de proporcionar al campo un aislamiento adecuado para protegerlo de contaminaciones exógenas. Su práctica es recomendable para evitar la infección así como para evitar la posible contaminación tumoral. Al ser la linfadenectomía cervical una cirugía agresiva y de larga duración es recomendable la profilaxis antibiótica peroperatoria, por ejemplo con cefalosporinas de 2ª generación. En el caso de producirse infección será preciso tratamiento antibiótico sistémico y drenaje del pus si fuese necesario. Una complicación funesta secundaria a la infección es la tromboflebitis séptica de la vena Yugular Interna, que puede desembocar en rotura de la vena y muerte del paciente.

- **Necrosis cutánea:** una inadecuada elección de las líneas de incisión, sin valorar suficientemente los factores que influyen en la misma puede ocasionar la pérdida de parte de los colgajos. Esto supone un alargamiento de la convalecencia del paciente que requerirá curas adicionales e incluso procedimientos reconstructivos secundarios. En los casos más graves pueden quedar expuestas estructuras vitales como por ejemplo la carótida con riesgo importante para la vida del paciente.

- **Lesión accidental de estructuras nerviosas:** en el vaciamiento radical es extirpado el nervio Espinal, ello supone la génesis de una parálisis del músculo Trapecio y la aparición de una malformación característica: la “escápula alada”, con mal funcionamiento del hombro. Esto no debe ocurrir fuera del vaciamiento radical pero de producirse podrían intentarse métodos de transferencia tendinosa para solucionarlo. Otros nervios que pueden lesionarse accidentalmente son el Lingual, el Hipogloso y el Vago.

- **Lesión accidental de estructuras vasculares principales:** al ser estas estructuras de gran calibre la hemorragia que se produce es intensa y de forma instantánea inunda el campo quirúrgico. Lo principal en estos casos es conservar la calma y proceder a cohibir la hemorragia mediante compresión digital directa, para luego, ya aclarado el campo y con la ayuda de instrumental, proceder a la reparación del defecto mediante suturas. En ocasiones durante la disección podemos encontrarnos con afectación de la Carótida. Si bien este es un criterio de irresecabilidad, una vez iniciado el procedimiento cabría la posibilidad de reseca el fragmento afecto y realizar un by-pass mediante injertos de Dacron.

- **Reflejo vagal:** La manipulación de las estructuras próximas a la Carótida pueden generar fenómenos vagales, tales como bradicardia extrema. Esta eventualidad compete en su desarrollo al especialista en anestesiología, pero no está de más saber que puede revertirse mediante la administración intravenosa de Atropina.

- **Bordes quirúrgicos afectos:** en algunos casos puede ser necesaria la práctica, como ya se citó anteriormente, de Radioterapia postoperatoria.

- **Disminución de la flexibilidad del cuello.**

- **Linfedema cervicofacial.**

- **Linforragia:** la fístula quilosa del Conducto Torácico es una complicación no infrecuente, especialmente cuando la cirugía se efectúa en la región cervical profunda del lado izquierdo.

El pronóstico de los tumores de Cabeza y Cuello.

En líneas generales, y a medida que se desciende anatómicamente desde los labios hacia la hipofaringe, el pronóstico empeora.

Aun más importante es, sin embargo, la relación de la tasa de curación con el tamaño inicial de la carga tumoral. Los cánceres T1 tempranos que afectan a

sitios como la laringe glótica y el labio, presentan tasas de curación a los 5 años de entre el 80% y el 90%. No obstante, los cánceres avanzados tienen un pronóstico bastante precario con tasas de curación tan bajas como de 10% a 15%, y a pesar del uso de las modalidades terapéuticas combinadas más completas.

La mayoría de los fracasos en el tratamiento ocurren dentro de los primeros dos años después de la terapia definitiva. Por esta razón, el seguimiento de los pacientes tiene que ser frecuente y cuidadoso durante este periodo. También es importante considerar que del 20% al 30% de los pacientes con cáncer de la cabeza y el cuello desarrollan segundos cánceres primarios en el tracto aerodigestivo superior⁶⁷. Por este motivo, es importante efectuar un seguimiento a largo plazo que se prolongue más allá de ese plazo de dos años. La causa más común de fracaso en el tratamiento del tumor primario es la recurrencia local y/o regional. Las metástasis a distancia son menos frecuentes pero se encuentran en hasta un 60% de los pacientes cuyos tumores primarios no responden al tratamiento. La hipofaringe tiene la incidencia más alta de metástasis a distancia, seguida por la base de la lengua y la lengua anterior.

5. FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA.

En el cuerpo humano, las estaciones o depósitos de ganglios linfáticos de regiones como la ingle, la axila o el cuello, reciben el drenaje linfático desde un territorio corporal determinado, y el primer ganglio en acoger éste flujo linfático ha sido denominado Ganglio Centinela.

Aplicado éste concepto al cáncer, debemos aceptar que dicho Ganglio Centinela representa el ganglio de mayor riesgo para recibir células neoplásicas, puesto que es el primer ganglio hacia donde el tumor primario debe dirigir sus metástasis. Por ello, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, es uno de los factores más importantes para el pronóstico y para el estadiaje en pacientes con cánceres epiteliales.

Así, la biopsia del "Ganglio Centinela" expresa una tecnología nueva, que se logra en dos etapas:

1.- la primera etapa sirve para identificar el Ganglio Centinela, y se conoce como **"mapeo linfático"**; y se realiza en el preoperatorio (mediante linfoscintigrafía) o también intraoperatoriamente (con colorante y por cirugía radioguiada),

2.- en la segunda fase se extirpa el ganglio y se le practica un exhaustivo estudio histológico, mediante el que se determina si el Ganglio Centinela tiene o no metástasis.

A través de numerosos estudios, se ha demostrado que si el Ganglio Centinela es negativo en lo relativo a su afectación metastásica, los demás ganglios de la región o estación linfática deben ser de igual manera negativos. El valor de la biopsia del Ganglio Centinela radica en que cuando éste es negativo, la disección ganglionar regional resulta innecesaria, de modo que sería posible evitar este tipo de cirugía (y su consecuente morbilidad postquirúrgica). Así, el procedimiento de detección del Ganglio Centinela ha sido aplicado en diversos tipos de cáncer, melanoma maligno, carcinoma epidermoide, etc., y en distinta localización, como en el pene, mama, cabeza y cuello (cavidad oral), vulva, estómago, colon y recto, cáncer de pulmón a células no pequeñas, y otros.

5.1. Mapeo linfático y biopsia del Ganglio Centinela.

Se define el Ganglio Centinela, (GC) como el primer ganglio en recibir el drenaje linfático desde el tumor primario, independientemente de la relación que puede tener con el cáncer, es decir, que es aplicable a otros aspectos o temas anatómicos. Desde el punto de vista oncológico el GC es predictivo del estado histológico de los ganglios linfáticos de la región en que se localiza.

La cantidad de ganglios presentes en cada región o estación ganglionar es variable. Por ejemplo, en la axila existe un promedio de 22 ganglios, mientras que en la ingle y en el cuello hay una mayor cantidad de ganglios que en la axila. Desde los estudios originales de Gray⁶⁸ se conoce bien el flujo o drenaje linfático del organismo, hecho que posteriormente sirvió para confirmar la teoría de que los ganglios linfáticos regionales suelen ser la sede más común de metástasis en cánceres sólidos.

La disección ganglionar regional como tratamiento del cáncer es un aspecto controvertido, que ha sido cuestionada en algunos tipos de cáncer. Según Balch⁶⁹, en el melanoma maligno aparte de las complicaciones de la intervención quirúrgica, habrá pacientes en quienes la disección es innecesaria por no existir metástasis en ese momento. Sin embargo, de acuerdo con Morton⁷⁰, otros enfermos alcanzarán mejor sobrevida mediante la disección profiláctica sobre ganglios aún no palpables que cuando ya lo son. Asimismo, en el cáncer de mama, y debido a la morbilidad que causa, a la detección de casos cada vez más precoces (gracias a la extensión del empleo de la mamografía) con menores probabilidades de presentar metástasis en la axila, y también porque la cirugía radical (en que la disección axilar es punto crítico) ha fracasado en curar a la mayor parte de mujeres con ganglios positivos⁷¹⁻⁷³, la disección ganglionar radical sistemática cada vez se realiza con menos frecuencia.

Muchos investigadores⁷⁴⁻⁷⁹ han podido demostrar que cuando el estudio del primer ganglio llamado centinela no presenta compromiso metastásico en la región ganglionar respectiva, **los demás ganglios de la estación son igualmente negativos**, y esto tiene lógica explicación, porque los cánceres epiteliales siguen la ruta linfática, de manera similar a lo que sucede con las metástasis salteadas (o "skip" metástasis) descritas por Rosen y col.⁸⁰.

Predecir cuándo los ganglios linfáticos regionales están comprometidos por metástasis, es un problema que ha merecido la atención durante mucho tiempo, y hasta la fecha no es posible hacerlo por ningún medio, representando la biopsia del Ganglio Centinela un procedimiento de gran valor en éste sentido, porque sirve para proporcionar información exacta en los ganglios regionales, es decir sobre el estadio de un cáncer, y cuando es negativa evita las tradicionales disecciones completas de los ganglios regionales y sus respectivas complicaciones.

El mapeo linfático (ML), pre o intraoperatorio y la biopsia del Ganglio Centinela (BGC) seguido o no por linfadenectomía, han revolucionado el tratamiento de los ganglios linfáticos regionales en pacientes con tumores sólidos malignos. En los últimos años muchos investigadores han contribuido a la comprensión o conocimiento de la progresión de las células del tumor a través del sistema linfático.

Antecedentes conceptuales para desarrollar el modelo original con melanoma maligno cutáneo

El modelo de la técnica de biopsia del Ganglio Centinela se difundió en el año 1992 con su empleo en el melanoma maligno cutáneo⁸¹, donde se utilizó un colorante azul que era inyectado intradérmicamente alrededor del tumor primario, llegándose a determinar con exactitud la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios regionales de la estación linfática respectiva en ésta enfermedad.

La hipótesis del Ganglio Centinela ha sido validada por numerosos estudios clínicos multicéntricos en diferentes centros oncológicos del mundo, que han demostrado que el ML y la BGC en melanoma maligno, posteriormente en cáncer mamario y más adelante en otras neoplasias, pueden ser certeramente realizados por un plantel multidisciplinario en cáncer, compuesto por un equipo de médicos oncólogos para el estudio preoperatorio (Grupo de especialistas en medicina nuclear), intraoperatorio (Grupo quirúrgico) y postoperatorio (Grupo patológico).

¿Hay métodos que puedan identificar pacientes con ganglios linfáticos regionales metastásicos, sin recurrir a la disección ganglionar?

Hasta hace poco, en los casos de melanoma maligno no existía ningún método capaz de precisar a los portadores de enfermedad metastásica ganglionar en estadios tempranos. En los casos de cáncer de mama, tampoco era posible por ningún medio, ni con el examen físico, ni con ningún otro método auxiliar (ni siquiera con las modernas técnicas de T.A.C. ó R.M.N.), determinar con exactitud la naturaleza de los ganglios linfáticos regionales (negativos o positivos) en una paciente, con lo cual se pudiera evitar la disección ganglionar (a lo mejor simplemente profiláctica) y las posibles complicaciones derivadas de la misma. Lo mismo ha sucedido con los tumores malignos de la cavidad oral o de otras localizaciones de cabeza y cuello.

Así, la inexistencia de un método que haga conocer con certeza el diagnóstico de los ganglios linfáticos regionales en cáncer, hizo obligada la disección o vaciamiento ganglionar por varias razones⁸²:

- proporciona una información exacta del estado ganglionar,
- bien realizado, proporciona un adecuado control local,
- es indispensable para realizar un correcto estadiaje patológico(pN),
- el número y el nivel de ganglios afectados tiene incidencia en el pronóstico⁸³,
- por su utilidad para seleccionar pacientes para el tratamiento adyuvante,

No obstante, en los últimos años ha aparecido una nueva y revolucionaria metodología denominada biopsia del Ganglio Centinela, que en algunos tipos de cáncer sirve para predecir la presencia de enfermedad ganglionar regional metastásica, lo que permitiría ejecutar o evitar con propiedad anatomopatológica la disección linfática, de modo que:

1. si durante la intervención quirúrgica, la biopsia del Ganglio Centinela detecta que contiene metástasis, entonces se realiza la disección radical selectiva, llamada así porque no es profiláctica sino terapéutica, pero sobre firmes bases histológicas de un ganglio ya comprometido (sea de ingle, axila, cuello, etc.).

2. si se prueba que el GC es negativo, obviamente ya no es necesario realizar la disección.

Ganglio Centinela y Cáncer.

Haagensen⁸⁴, en el año 1972, fue el precursor del estudio del Ganglio Centinela y de sus vías linfáticas, empleando en el estudio de las mamas sustancias colorantes, aunque por razones puramente anatómicas. Este autor inyectaba 2 cc. de una sustancia colorante (Patent Blue), 12 horas antes del acto operatorio, en la región areolar, y durante el procedimiento apreciaba el curso de las vías linfáticas y la localización de sus ganglios. Haagensen concluyó que la distribución se mostraba muy heterogénea entre una paciente y otra, pero que en términos generales los linfáticos se dirigían fundamentalmente hacia la axila. Por otra parte, la mama se teñía de color azul intenso en un área central de 10 cm. de diámetro, lo que contribuyó a que no se le diera acogida a éste posible método predictivo de examen.

En 1977, Cabanes⁸⁵ describió la técnica para identificar el Ganglio Centinela en un caso de carcinoma del pene, mediante la inyección de una sustancia con material radiopaco en el sitio del tumor, que permitía identificar los linfáticos y los ganglios de la región inguinal, y luego los visualizaba mediante radiografía de pelvis y abdomen. Cabanes encontró que el Ganglio Centinela era el primer, y frecuentemente el único, ganglio comprometido. Basándose en estos resultados, éste autor propuso que en el manejo del cáncer de pene primero debería hacerse la biopsia del Ganglio Centinela, y que la linfadenectomía inguinal sólo debería realizarse cuando el Ganglio Centinela fuese positivo, estableciendo un paradigma de manejo en los tumores sólidos. Desafortunadamente, otros cirujanos no pudieron verificar los resultados de Cabanes, ya que encontraron varios casos de falsos negativos, por lo cual la técnica no fue difundida.

Posteriormente, este mismo procedimiento fue empleado para detectar metástasis ocultas en casos de melanoma maligno, y fueron Morton y col.⁸¹ los que difundieron el método, y quienes observaron que determinadas áreas del cuerpo humano drenaban por vía de los linfáticos aferentes a un "Ganglio Centinela", y de éste a otros ganglios linfáticos de la estación; si el Ganglio Centinela es informado como negativo, los otros ganglios linfáticos presumiblemente también lo son. Para identificar el Ganglio Centinela, utilizaron inicialmente un colorante azul vital, que fracasó por el considerable número de casos falsos positivos, por lo que posteriormente usaron la gammagrafía con Tecnecio 99 unido a un elemento coloidal aplicado por inyección a ambos lados de la lesión.

Extrapolando este mismo concepto a la patología mamaria, y cuando el Ganglio Centinela es negativo, no sería necesario hacer una disección axilar. Los primeros investigadores que aplicaron la noción del Ganglio Centinela en cáncer de mama, fueron Krag y col.⁷⁴, quienes en 1993, en la Universidad de Vermont, reportaron 22 casos de GC realizados conjuntamente con disección ganglionar, empleando Tecnecio en forma de sulfuro coloide. Giuliano⁷⁵, en el año 1994, y primero en la Universidad de California de Los Angeles (UCLA) y posteriormente

en el Centro del Cáncer John Wayne del mismo Estado, popularizó el método en el cáncer de mama, y en apenas 3 años mejoró sus tasas de detección del GC del 65.5% al 93.4% de los casos.

La biopsia del Ganglio Centinela, se usa en muchos centros importantes^{74-79,85-87}, siendo elocuentes los resultados.

También se le denomina Linfadenectomía Centinela, habiéndose aplicado a otras **neoplasias malignas de distintas localizaciones**: 1) Cabanes⁸⁵ y Horenblas y col.⁸⁸ han descrito Ganglio Centinela en cáncer de pene, 2) Jansen y col.⁸⁹ han reportado su uso en melanoma de cabeza y cuello, y Shoab y col.³⁷ en carcinoma epidermoide de ésta misma región, mientras que Fitzpatrick⁹⁰ lo ha hecho en cáncer oral, 3) Palaia y col.⁹¹, practicaron la biopsia de Ganglio Centinela en cáncer de estómago, órgano también estudiado por Maruyama y col.⁹², 4) Joosten y col.⁹³ aplicaron el concepto a casos de carcinoma colorectal, como asimismo lo hizo Keshtgar y col.⁹⁴, 5) Liptay y col.⁹⁵ también han empleado la técnica en cáncer de pulmón, aunque no en el de células pequeñas, 6) Terada y col.⁹⁶, De Cicco y col.⁹⁷, Rodier y col.⁹⁸, De Hullu y col.⁹⁹, Cady¹⁰⁰ y otros han aplicado el estudio del Ganglio Centinela en la vulva, 6) finalmente, Wasserberg y col.¹⁰¹ lo hicieron en un caso de Carcinoma de células de Merkel.

Actualmente, está aceptado que el Ganglio Centinela puede ser identificado con absoluta certeza en los casos de melanoma maligno¹⁰²⁻¹⁰⁶. En el cáncer de mama, también se puede predecir con exactitud el estado del resto de ganglios linfáticos de la estación, casi en el 100% de los casos, existiendo un porcentaje relevante de casos (38 a 67%), en donde el Ganglio Centinela muestra

GANGLIO CENTINELA. APLICACIONES en CANCER.	
TIPO de CANCER	AUTOR
- Melanoma Maligno	Morton y Col., 1992
- Mama	King y Col., 1993
	Giuliano y Col., 1994
	Albertini y Col., 1996
- Pene	Cabanes, 1977
	Horenblas y Col., 2000
- Cabeza y cuello	
-Cáncer Oral	Fitzpatrick, 1999
-Carcinoma Epidermoide	Shoaib y Col., 2000
-Melanoma Maligno	Jansen y Col., 2000
- Estómago	Palaia y Col., 1999
	Maruyama y Col., 1999
- Colón - Recto	Joosten y Col., 1999
	Keshtgar y Col., 1999
- Pulmón (No a cél. pequeñas)	Liptay y Col., 2000
- Vulva	Rodier y Col., 1999
	Terada y Col., 2000
	Cady, 2000
- Células de Merkel	Wasserberg y Col., 1999

enfermedad metastásica y es el único ganglio afectado en toda la estación axilar^{74-76,107}. No obstante, en otros casos como el de los tumores sólidos malignos de cabeza y cuello que nos ocupa, la aplicación del estudio del Ganglio Centinela ha sido posterior, y la técnica todavía no ofrece unos resultados como los obtenidos en las dos patologías anteriormente mencionadas.

Además, en el estudio del GC también ocurren **falsos negativos**, por ejemplo Morton⁸¹ tuvo menos del 1% en 550 enfermos con melanoma maligno, y según Fraile y col.¹⁰⁸ y Keshgar y Eli¹⁰⁹ el índice en cáncer de mama es alrededor del 2%.

5.2. El método de detección del Ganglio Centinela.

Detectar el Ganglio Centinela en cáncer no es tan simple como se puede pensar o imaginar, ya que se necesita un tiempo de aprendizaje inherente a la técnica. No obstante, la identificación del Ganglio Centinela se puede hacer por varios métodos:

1. mediante linfoscintigrafía, que se efectúa el día anterior a la biopsia.
2. con un colorante azul, que se emplea intraoperatoriamente.
3. con cirugía radioguiada en la sala de operaciones, usando un detector de radioactividad.
4. de forma combinada.

BIOPSIA del GANGLIO CENTINELA. MÉTODOS de IDENTIFICACIÓN.

- Linfoscintigrafía. DÍA PREVIO A LA BIOPSIA.
- Colorante azul. INTRAOPERATORIO.
- Cirugía radioguiada. SALA DE OPERACIONES.
- Combinado.

1. Linfoscintigrafía preoperatoria

Es un método utilizado para identificar los ganglios linfáticos. Para ello se emplea un isótopo radioactivo que, después de ser captado por los ganglios, puede ser visualizado mediante la realización de una gammagrafía. El interés en la linfoscintigrafía ha sido renovado en años recientes, cuando ha reaparecido el concepto de Ganglio Centinela. La Linfoscintigrafía puede ayudar a delinear el patrón de drenaje linfático de una lesión en particular, pero no es capaz, por si misma, de diferenciar un ganglio benigno de otro maligno.

Mientras que el uso de la linfoscintigrafía para pacientes con melanoma maligno de extremidades, es relativamente fácil por sus características anatómicas de drenaje, en el cáncer de cabeza y cuello, y debido a la complejidad de su sistema de drenaje linfático, sus aspectos técnicos no están perfectamente establecidos.

El procedimiento se realiza el día anterior a la biopsia, en el Servicio de Medicina Nuclear. Se inicia con una inyección del isótopo alrededor del tumor, para lo cual se emplean 3 cc. de Tecnecio 99m en forma de sulfuro coloidal. El isótopo, en su viaje a través de los canales linfáticos, se dirige desde el sitio del

tumor primario hacia el Ganglio Centinela. A continuación, al paciente se le realiza una gammagrafía que rastrea el isótopo radiactivo, para lo cual es preciso disponer de un scintiscanner o detector de rayos gamma.

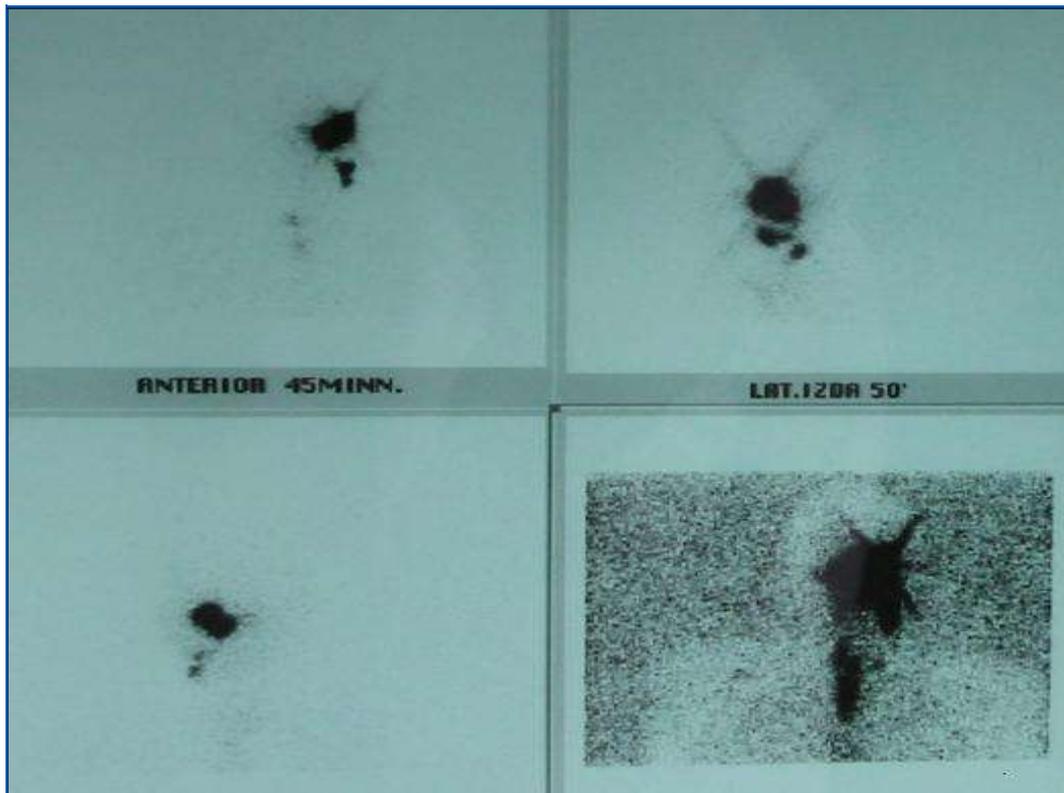
Habitualmente, se toma la imagen escintigráfica a los 10 minutos, a los 30 minutos y a las 3 horas después de la inyección del isótopo, aunque estos plazos de tiempo son variables. La linfoscintigrafía reproduce la imagen en un plano, hace una copia del patrón de drenaje con la "zona caliente". Por otra parte, y a modo de referencia para el cirujano, es habitual marcar la localización del Ganglio Centinela en la piel del cuello con tinta china. Al día siguiente, en el quirófano, se puede emplear un detector o transductor de rayos gamma para confirmar la identificación del Ganglio Centinela hecho mediante escintigrafía.



Paciente a quien se le está realizando la Linfogammagrafía.

El valor de la linfoscintigrafía está plenamente aceptado para delinear el patrón de drenaje en pacientes con melanoma maligno a los que se puede hacer localización preoperatoria del Ganglio Centinela, de forma muy precisa.

En cáncer mamario, Alazraki y col.⁸⁷ también han identificado los ganglios centinelas con un alto porcentaje certeza, mediante la realización de una linfoscintigrafía. Así, el carcinoma mamario localizado en los cuadrantes internos, debería evaluarse con linfoscintigrafía en el preoperatorio, donde: 1) si se observa que el drenaje es únicamente a la cadena mamaria interna, no debería hacerse el estudio de Ganglio Centinela en la axila, pero si 2) el flujo va primero a la axila y de allí a la cadena mamaria interna, el GC debería ser hecho solamente en la axila. Por otra parte, la mayor parte de autores^{79,82} reportan metástasis salteadas en muy pequeñísimo porcentaje en cáncer de mama.



Linfoscintigrafía de paciente con tumoración maligna de la cavidad oral, en donde se aprecian 2 Ganglios Centinelas en la región cervical.

Desventajas de la linfoscintigrafía.

- En el cáncer de mama, cuando los tumores están localizados en el cuadrante súpero-externo (y la mayoría de estos tumores tienen ésta ubicación), la sustancia radioactiva inyectada alrededor del tumor primario puede oscurecer rápidamente los canales linfáticos y el Ganglio Centinela próximo a la axila; de modo que toda la región axilar muestra tan alta radioactividad que puede hacer difícil la localización del Ganglio Centinela. Esto mismo sucede en aquellos tumores de la cavidad oral próximos al cuello, en los cuales la proximidad anatómica entre el tumor primario y el Ganglio Centinela es tal, que la radiactividad de uno de ellos enmascara la detección del otro.
- Según Boxen y col.¹¹⁰ y Kern y col.¹¹¹ la detección y definición del Ganglio Centinela puede depender del tiempo y del isótopo utilizado que, hoy en día, son parámetros todavía no plenamente standarizados, especialmente en los tumores de cabeza y cuello que constituyen el objeto de nuestra investigación.
- En contra de la linfoscintigrafía también pesa el requerimiento de consultas adicionales para obtener un linfoscintigrama que puede durar muchas horas, y que también determina un incremento del costo derivado del almacenaje y distribución de la sustancia radioactiva.
- Así mismo, es una desventaja la exposición radioactiva a la que se expone tanto el enfermo como todo el personal sanitario implicado en su

tratamiento, que aunque pequeña en cuanto a las dosis de radiación, la dosis de Tc99m en el ganglio es menor a 0,1 mC, debe tenerse presente por su naturaleza.

2. Método intraoperatorio del colorante azul.

El GC se puede identificar mediante la inyección de un colorante azul alrededor (en la periferia) del tumor primario. El colorante es captado por los canales linfáticos aferentes, dirigiéndose al primer ganglio linfático, el Ganglio Centinela, y de allí a otros ganglios de la región. La inyección se realiza en el quirófano, y con el paciente dormido.

En el melanoma maligno el método es más sencillo que en la mama, y mucho más fácil que en los tumores de cabeza y cuello. En el cáncer de mama, la inyección es relativamente fácil en el caso de **tumores palpables**, pero difícil en los **tumores ocultos o no palpables** que se detectan sólo por mamografía o ecografía. Así, la inyección guiada con ultrasonidos se emplea en mujeres con lesiones ecográficamente detectables. En los casos de tumoraciones de cabeza y cuello, la realización de una infiltración precisa es todavía más difícil, y a ella no están habituados aquellos facultativos que no tengan unos conocimientos anatómicos y de exploración otorrinolaringológicos mínimos. Por ello, la técnica requiere una integración cuidadosa en tres disciplinas: radiología, medicina nuclear y cirugía (otorrinolaringología), en trabajo conjunto.

Además, el mapeo linfático ofrece mayor dificultad cuando ha existido una **excisión previa del tumor**. Los canales linfáticos pueden haber sido interrumpidos por el procedimiento quirúrgico, y el patrón de drenaje linfático del tejido que rodea la cavidad producida por la biopsia quizás no sea igual al que tuvo el tumor primario, lo que podría conducir a una identificación incorrecta del Ganglio Centinela. Así, clínicamente, para el estudio del Ganglio Centinela, lo ideal es la presencia de masas palpables o lesiones bien identificadas que puedan ser diagnosticados mediante una biopsia no agresiva, y que las técnicas de mapeo linfático puedan ser realizadas próximas en el tiempo y en la forma a la cirugía definitiva.

La cantidad de colorante necesario en caso de cáncer mamario es mayor que en los melanomas y en los tumores de cabeza y cuello, requiriéndose un mínimo 3 - 5 cc. para asegurar que el colorante se traslada desde el tumor primario al ganglio regional. Se recomienda esperar entre 5 y 10 minutos entre la inyección y la incisión en la axila, de manera que haya tiempo suficiente entre ambas, porque cuando es menor a 5 minutos puede ocurrir que el colorante no se visualice porque aún no se ha distribuido, y si el tiempo es mayor a 10 minutos, el colorante puede haberse dirigido a otros ganglios. Además, el tiempo requerido también depende de la proximidad del tumor primario a la axila: si está localizado cerca se necesita menor tiempo. En estos casos, se procedería luego a la realización de una incisión transversal de 2 a 3 cm. en la parte baja de la axila, donde se encontrarían localizados los ganglios del nivel I o inferior, coloreados en azul.

El colorante azul se puede emplear solo o en combinación con una sustancia radioactiva, y en éste caso el colorante se inyecta en el mismo lugar en

que se aplicó la sustancia radioactiva. Parece que la curva de aprendizaje es más corta usando ambos agentes y que también los resultados son mejores que utilizando cada uno por separado.

3. Técnica de cirugía radioguiada intraoperatoria usando marcadores radioactivos.

El método radioactivo tiene la capacidad para incrementar la sensibilidad y precisión diagnóstica respecto al colorante, y se utiliza a veces solo y otras veces en combinación con él. Inicialmente se aplicó solamente en aquellas pacientes que no habían tenido tumorectomía previa, poseedoras de su red linfática intacta. Excepcionalmente requiere la exéresis del tumor antes de proceder a buscar el Ganglio Centinela, ya que la alta concentración de radioactividad en el lugar de la inyección interfiere con su identificación¹¹⁰.

El procedimiento se inicia también en el servicio de Medicina Nuclear, mediante una inyección de 0.5 - 1.0 mCi del marcador radioactivo Tecnecio 99 en forma de sulfuro coloidal alrededor del tumor primario, en forma similar al colorante. Se espera entre 2 y 3 horas, tiempo suficiente para que el coloide viaje desde el punto de inyección hasta el Ganglio Centinela de la estación ganglionar en estudio, y entonces se traslada a la paciente al quirófano, en donde una vez anestesiada, se inyectan 3 - 5 cc. del colorante azul peritumoralmente en el mismo lugar donde se aplicó el coloide, aproximadamente 10 minutos antes de la incisión, masajeando el sitio donde se colocó el colorante. Recientemente, Kenneth Kern¹¹¹ del Hospital Harford de la Universidad de Connecticut ha descrito la inyección subareolar (justo debajo de la piel) en el caso de cáncer de mama, que proporciona un acceso directo a una red muy rica de linfáticos subdérmicos, que se traduce en un rápido transporte tanto del colorante vital como de radiocoloide hacia el Ganglio Centinela. Tiene la gran ventaja de su velocidad, pues a los 3 primeros minutos de inyectado el agente, ya se visualiza el GC en la axila, y además no requiere masaje mamario.

Seguidamente se utiliza el detector de rayos gamma o transductor, que es parte de un sistema de detección radioquirúrgica guiada. Contiene una punta de cristal de sodio yodado para medir la energía gamma y detecta pequeñas zonas de concentración de isótopos, como p.ej. el Tecnecio 99. Las señales son recogidas por el transductor y reproducidas en trazos o señales acústicas. La intensidad y frecuencia de estos signos audibles son directamente proporcionales a la intensidad de la radioactividad detectada, aunque la dosis de radioactividad va disminuyendo con el tiempo¹¹².

Mediante el detector, el cirujano, transcutáneamente, maniobra el contador gamma en diferentes direcciones y reconoce la zona de radioactividad aumentada, marcando éstas áreas "calientes" en la región ganglionar estudiada, y haciendo la incisión quirúrgica en este lugar. A continuación, se explora la región hasta encontrar el GC, el cual también se identifica porque ya está teñido de azul por el colorante inyectado 10 minutos antes. Con todo ello, se puede afirmar que la técnica radioactiva es definitivamente más rápida, fácil y segura que cuando se

usa sólo colorante, y además se pueden obtener incisiones más pequeñas que con el colorante.

Stratmann y col.¹¹² han reportado la dosis mínima de exposición a irradiación del personal del quirófano, patólogos y el equipo quirúrgico durante la biopsia del Ganglio Centinela en el cáncer de mama usando Tc99. El cirujano principal puede realizar 2,190 horas de trabajo, el grupo de enfermeras 33,333 horas, los patólogos 14,705 horas antes de sobrepasar la seguridad ocupacional según la administración de salud. Los instrumentos operatorios, láminas patológicas y criostato no requieren de un manejo especial.

En el Hospital de Basurto, y gracias a la adquisición de un moderno detector de rayos gamma intraoperatorio, nosotros realizamos de manera rutinaria una técnica combinada en nuestras investigaciones, de modo que realizamos tanto la linfoscintigrafía preoperatorio como la técnica de cirugía radioguiada intraoperatoria, puesto que consideramos que es la manera más eficaz para la detección del ganglio Centinela.

5.3. Estudio anatomopatológico.

Para que la metodología desarrollada en el estudio del Ganglio Centinela sea fructífera, debe asegurarse la colaboración entre los Departamentos quirúrgicos y de Anatomía Patológica. Apenas extirpado el Ganglio Centinela, éste debe de ser remitido al Servicio de Anatomía Patológica, identificándolo adecuadamente, y especificando el medio de contraste utilizado, sobretodo si la muestra es radioactiva.

Para aminorar la cantidad de radioactividad, hay que usar siempre guantes. El tiempo de manejo del fragmento debe ser corto, o hecho lo más rápidamente posible, fijando el ganglio durante 24 horas. Las áreas que se consideren contaminadas deben ser bien lavadas.

La utilidad de la biopsia por congelación es discutible por la inexactitud en el diagnóstico que en la actualidad limita su uso. Un grupo de patólogos emplea la biopsia por congelación en todos los casos, mientras que otros sugieren que debe de pedirse sólo cuando se va a proceder de inmediato con la disección axilar. Si el ganglio es pequeño, se recomienda no hacer cortes congelados para obtener la máxima información en cortes por parafina, y poder detectar un mayor número de casos con micrometástasis.

El ganglio debe examinarse en su totalidad. Se estima que si solo se evalúa la mitad del ganglio, se pueden perder metástasis hasta en el 20% de casos y hay cerca de 10% de falsa negatividad. Habitualmente **se estudia y procesa todo el ganglio**, haciendo cortes de 2 mm., aunque en la actualidad no existe un criterio único sobre la forma de procesar el material, y algunos centros sólo estudian una parte del ganglio.

Además del estudio por hematoxilina-eosina, se deben emplear otras técnicas de examen como son los "cortes seriados", los procedimientos

inmunohistoquímicos con inmunoperoxidasa utilizando marcadores de citoqueratinas (cóctel de alto y bajo peso molecular), y los análisis moleculares tales como la reacción en cadena de la polimerasa (Rt-PCR), hibridación de tejidos, etc. Sería ideal poder aplicar esta tecnología no sólo al GC sino a otros ganglios, pero su costo es elevado. **La detección de micrometástasis ocultas** es producto de la aplicación de estos nuevos procedimientos y es variable, oscilando las cifras entre el 9% de Ludwig¹¹³, y la más alta reportada por Chen en 1991¹¹⁴ de 29%. Otros autores como Wells¹¹⁵ 15%, Bussolati¹¹⁶ 24%, Trojani¹¹⁷ 14%, De Mascarel¹¹⁸ 23% y Hainsworth¹¹⁹ 12%, obtienen unas incidencias situadas entre dicho rango.

Un pequeño número de ganglios linfáticos de la axila identificados como negativos mediante técnica histológica común y corriente estándar, pueden tener micrometástasis ocultas. De hecho, cuando se aplica la inmunohistoquímica a los ganglios estudiados que han sido negativos por medios rutinarios histológicos, entre el 10 y el 15% resultan positivos con cytokeratina.

Así, en el cáncer de mama, se entiende como micrometástasis a aquella lesión que mide menos de 2 mm. de diámetro mayor. La importancia de las micrometástasis podría explicar el hecho de que un 25% de los pacientes con una axila negativa para la afectación metastásica fallecen en el curso de la evolución de la enfermedad. Por ello, diferentes investigadores han conseguido mejorar el estadiaje axilar con los nuevos métodos de diagnóstico, que ha identificado enfermedad en niveles ocultos.

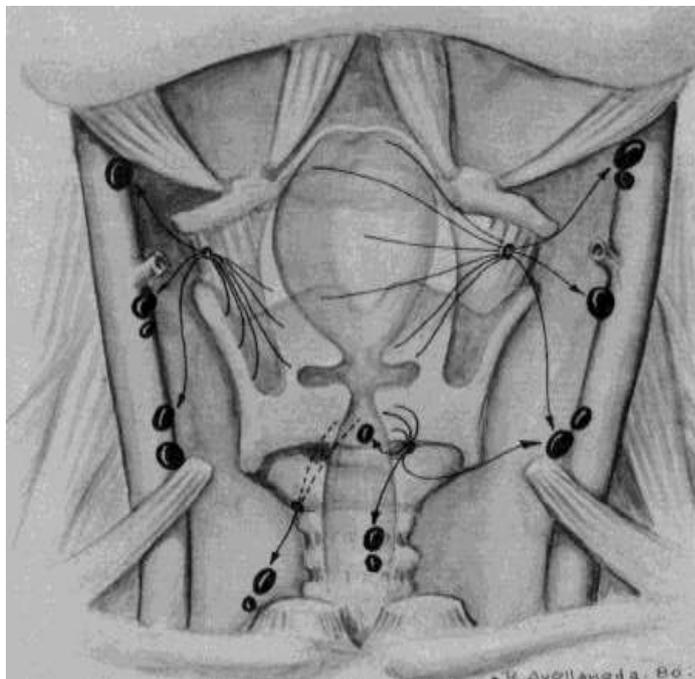
No obstante, **el significado de la presencia de micrometástasis en ganglios linfáticos respecto a la supervivencia** es materia de controversia, existiendo algunas publicaciones recientes en el cáncer de mama sobre enfermas con micrometástasis que sugieren que ellas tienen menor sobrevida o peor pronóstico que aquellas que no las presentan. Trojani¹¹⁷ reporta una disminución de sobrevida del 22%, Sedmak¹²⁰ del 11%, Ludwig¹¹³ 16%, y De Mascarel 10%¹¹⁸. Esto puede servir como pauta en el manejo de pacientes con ésta enfermedad como ha ocurrido en cáncer in situ de mama, pues en un estudio realizado en 1999¹²¹ en el Memorial Sloan - Kettering Cancer Center de Nueva York, se ha determinado que la incidencia de metástasis en el GC en paciente con carcinoma ductal in situ de alto riesgo es del 12%, y en carcinoma ductal in situ con microinvasión es del 10%. Si bien el significado biológico de las micrometástasis en cáncer de mama es incierto en éste momento, estos hallazgos sugieren que la biopsia del Ganglio Centinela debería ser considerado en estos pacientes con cáncer in situ puro o con microinvasión.

6. EL ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA EN LOS TUMORES MALIGNOS DE LA HIPOFARINGE Y LA LARINGE.

6.1. LINFATICOS DE LA LARINGE E HIPOFARINGE

Los tres pisos de la laringe, tienen unas características distintas también desde el punto de vista linfático:

1. La Supraglotis presenta gran cantidad de linfáticos sobretodo en los ventrículos. Los de la cara laríngea de la epiglotis y cabeza de las bandas ventriculares tienen un drenaje cruzado.
2. Respecto a la Glotis, la cuerda vocal no tiene prácticamente linfáticos en su cara superior y borde libre. No obstante, si existen en su vertiente inferior y comisura anterior.
3. La Subglotis posee también una red abundante, pero no cruzada.



Drenaje Linfático de la laringe. Tomado de Avellaneda, 1980¹²².

Los colectores linfáticos, salen de la laringe siguiendo los pedículos vasculares:

a)- Colectores Superiores. Drenan la linfa de la supraglotis. Salen a través de la membrana tirohioidea, junto al pedículo superior, y van a la cadena yugular, entre el digástrico y el omohioideo.

b)- Colectores Antero-inferiores. Llevan la linfa de la parte anterior de la subglotis. Salen de la laringe por la membrana cricotiroidea junto al pedículo anterior y siguen tres direcciones:

- Un tronco ascendente hacia los ganglios prelaríngeos.
- Uno descendente hacia los pretraqueales.
- Uno oblicuo hacia la región media de la cadena yugular

c)- Colectores Postero-inferiores. Drenan la subglotis latero-posterior. Salen por el espacio cricotraqueal posterior y van a la cadena recurrential.

La Hipofaringe tiene una espesa malla linfática, tanto en su vertiente laringea como en su pared externa. Sus colectores suben hacia la salida del pedículo vasculonervioso superior de la laringe, se unen a los colectores de la supraglotis y llegan a los ganglios de la cadena yugular interna, entre el músculo digástrico y el omohioideo¹²³.

6.2. LA LINFOGRAFIA EN LA LARINGE E HIPOFARINGE

La importancia del sistema linfático en la esfera cancerológica ORL, es fundamental. El tratamiento de un tumor laríngeo o hipofaríngeo, sólo puede ser definitivo cuando además de la extirpación del tumor primitivo, pueden eliminarse también las siembras del tumor en las vías y ganglios linfáticos regionales.

La frecuencia de siembras linfáticas ganglionares (metástasis) en los tumores de laringe e hipofaringe es grande, excepto en los tumores o carcinomas de las cuerdas vocales. Se ha invocado para la justificación de ésta frecuencia, por un lado a la amplitud y extensión de las vías linfáticas, y por otro a ciertas peculiaridades del mismo tumor (potencia anómala de crecimiento y de ulceración).

Los carcinomas cérvicofaciales de estirpe epitelial progresan primeramente por vía linfática. Desde el tumor primitivo las células avanzan a través de los vasos linfáticos, obturándolos parcialmente y provocan una linfoangitis cancerosa; no obstante, la corriente linfática transporta éstas células hasta el ganglio satélite, en donde penetran por el seno periférico. Una vez aquí, las células cancerosas pueden ser captadas y destruidas por los macrófagos, originándose una irritación cancerosa del ganglio que provoca una hiperplasia de los folículos linfáticos.

En un segundo momento puede comenzar la verdadera colonización del ganglio a nivel de dichos senos periféricos, que aparecen ensanchados y en los cuales pueden observarse, macrófagos, células endoteliales y cancerosas. Posteriormente las células cancerosas, dentro del ganglio, reproducen fielmente la estructura del tumor primitivo.

Desde el punto de vista clínico, inicialmente es invadido el ganglio linfático satélite homolateral, pudiendo progresar el proceso descendentemente en el sentido de la corriente linfática o localmente destruyendo la cápsula e invadiendo las estructuras vecinas en el cuello: la vena yugular interna, esternocleidomastoideo, arteria carótida, etc. Pero no siempre ocurre así, ya que el proceso de metástasis puede saltarse los ganglios inmediatos y pasar a los siguientes. Si el flujo se haya alterado (por oclusiones inflamatorias, bloqueo tumoral, heridas terapéuticas, etc.) las nuevas vías de flujo linfático pueden afectar ganglios que se hallen fuera del camino normal (Wullstein).

La embolia retrógrada es excepcional y sólo posible cuando después de producirse el bloqueo de un vaso linfático por un ganglio metastatizado se produce plétora, ectasia y dilatación del vaso linfático, con lo que las válvulas no llegan ya a cerrarlo y quedan falseadas. Walther considera imposible la metástasis retrógrada en contra de la corriente linfática. En tales casos cabría pensar en una difusión continuada de carcinoma en los linfáticos o en una metastatización hematógena.

El estudio histológico de los ganglios linfáticos tumefactos en los tumores de laringe e hipofaringe, no siempre demuestra una colonización carcinomatosa sino que a menudo se trata de una inflamación inespecífica: el llamado "catarro sinusal", que puede producirse tanto en las inflamaciones como en los tumores

que afectan al territorio aferente del ganglio, en todos los casos en los que se aporta a los ganglios linfáticos una cantidad mayor de lo normal de sustancias producto de la destrucción celular (Lennert). Es decir, que no basta con determinar el tamaño del ganglio engrosado, como lo hace Baclésse y lo aceptan muchos radiólogos; es mucho más importante establecer si el ganglio está o no metastatizado¹²⁴.

Muchos autores han descrito casos en los cuales ganglios mayores menos móviles no estaban metastatizados y otros menores y más móviles lo estaban. No obstante, lo habitual es que la fijación ganglionar a áreas vecinas, implique una infiltración metastásica de todo el área. Por otra parte, hay cierto número de casos en que no se palpan ganglios en el examen clínico, y se les encuentra de moderado tamaño durante la operación y el estudio histopatológico los considera metastásicos.

Por todo lo expuesto podemos sacar la conclusión de que en el tratamiento quirúrgico de los cánceres de laringe e hipofaringe, además de la lesión primitiva estamos obligados a la extirpación quirúrgica de las posibles metástasis cervicales uni o bilaterales. Esto supondrá la realización de los correspondientes vaciamientos cervicales, que acarrearán una mayor agresividad quirúrgica, una prolongación del tiempo quirúrgico, una mayor morbilidad intra y postoperatoria y una prolongación de la estancia hospitalaria.

Está claro por tanto, que cuando existen metástasis cervicales clínicamente detectadas la obligación de realizar un vaciamiento cervical es incuestionable. Sin embargo, ¿debe sistemáticamente realizarse un vaciamiento cuando clínicamente no se detectan metástasis regionales?

Todos estos hechos son los que han impulsado a muchos autores a utilizar un método incruento y de suficiente valor diagnóstico, para que en casos de adenopatías palpables en procesos tumorales de laringe e hipofaringe, poder afirmar o negar la siembra metastásica en ellas, así como también poder sospechar la posibilidad de siembras ganglionares en aquellos casos en que no se palpan adenopatías^{125,126}.

Fue Kinmonth en 1952¹²⁷ quien pensó en la posibilidad de utilizar colorantes para dibujar y probar la función de los troncos linfáticos principales. Surgió así la linfografía directa, que consiste en la inyección de una sustancia contrastada en el sistema linfático, previa disección y aislamiento de un conducto linfático en la zona en que se desea realizar la exploración. Antes de la disección del conducto linfático, inyecta una sustancia colorante previa para visualizar los conductos linfáticos de la zona elegida, para realizar la exploración. El colorante utilizado con más frecuencia ha sido el Patent Blue, y el trazador el etiodol y el lipiodol ultrafino. Desde la descripción de la técnica por Kinmonth, la linfografía directa ha sido empleada con frecuencia en el diagnóstico y evaluación pronóstica de procesos malignos abdominales y pélvicos así como en linfomas.

U. Fisch y Siegel (1964)¹²⁸, C.H. Chouard y J. Grellet (1968)¹²⁹ y Navarro y Marco (1967)¹³⁰ la han utilizado en el estudio de los ganglios linfáticos cervicales. Sin embargo, como afirman Ismail Kazem y cols.¹³¹ la linfografía directa está limitada por algunas dificultades, como son: las dificultades técnicas y las posibles complicaciones, tales como émbolos pulmonares y cerebrales, así como reacciones alérgicas al trazador. Posteriormente surge la linfografía indirecta, que consiste en la inyección en el tejido celular subcutáneo, submucoso o en las serosas de un producto opacificante linfotropo que es captado por vías linfáticas más o menos selectivas. Dentro de las sustancias linfotropas, hemos de considerar las sustancias coloidales radioactivas o radiofármacos.

Con la linfografía radioisotópica, no podemos detectar en forma directa destrucciones parciales o micrometástasis ganglionares, sino que el diagnóstico se hace por la exclusión de las zonas afectadas. Al respecto, es importante tener presente que en aquellos casos en los que existen micrometástasis ganglionares, pueden producirse obstrucciones de los vasos linfáticos de tipo funcional, que el gammógrafo muestra como bloqueos parciales o totales, o como defectos de captación en las cadenas ganglionares.

6.3. REVISION DE LOS ESTUDIOS DEL GANGLIO CENTINELA EN TUMORES MALIGNOS DE LARINGE E HIPOFARINGE.

Si bien la linfografía indirecta nos parece una técnica interesante e inocua, para el estudio de las metástasis ocultas en los tumores de laringe e hipofaringe, sin embargo no es un método que haya tenido una aceptación como para ser utilizado de forma sistemática, en el estudio de las metástasis cervicales en dichos procesos tumorales, como una opción para adoptar una actitud quirúrgica conservadora de las estructuras ganglionares. Quizás el problema fundamental sea la dificultad de realizar una infiltración peritumoral precisa, y que no individualiza los ganglios, sino más bien grupos ganglionares.

Por ello, en 1999, **Shoib, Soutar y cols.**¹³², describen el empleo del estudio del Ganglio Centinela en los tumores sólidos malignos de la cabeza y cuello. A partir de entonces, se ha ido extendiendo la utilización de dicha técnica, debida los buenos resultados obtenidos en cuanto a su eficacia para estudiar la invasión metastásica ganglionar en aquellos, en los que parecía que clínicamente los ganglios estudiados, estaban libres de afectación tumoral.

Este método, por otro lado, ha sido utilizado con éxito en casos de melanoma cutáneo y de tumores de mama, así como en tumores genitales y en el carcinoma de células de Merkel.

Podemos definir el ganglio centinela, en los procesos cancerosos de la laringe e hipofaringe, como aquel ganglio que va a ser el primero hacia el que va a dirigir sus metástasis el tumor primario.

La técnica del estudio del Ganglio Centinela va a consistir en: 1º. Identificar el GC preoperatoriamente (mediante linfoscintigrafía) o intraoperatoriamente (por cirugía radioguiada) y 2º- Extirpar el GC y realizar un estudio exhaustivo histológico, para determinar si el ganglio centinela tiene o no metástasis.

El valor de la biopsia del GC radica, en que cuando es negativa, la disección ganglionar regional es in

necesaria, de forma que sería posible evitar la cirugía.

En la laringe e hipofaringe es donde menos se ha estudiado el GC, sin duda por las dificultades técnicas que implica la inyección del isótopo radiactivo en la zona tumoral.

Werner, Dune y cols.¹³³, en el año 2002, estudiaron la detección del GC en 50 enfermos afectados de un proceso carcinomatoso de laringe (n=14), de hipofaringe (n=3) y de orofaringe (n=33). El propósito era reducir el posible exceso de vaciamientos cervicales en este tipo de procesos. Su propósito fue por tanto analizar el papel del ganglio centinela en los tumores faringolaringeos, que son los más frecuentes del tracto aerodigestivo superior. El criterio de inclusión fue el estadio N0 mediante Ecografía. Para ello, los ganglios mayores de 1 cm. de diámetro con forma esférica o bordes desflecados fueron considerados positivos en la Ecografía. Estos casos requirieron punción aspiración y si el resultado era positivo no se incluían en el trabajo. Al principio de la cirugía, se aplicaba un total de 1.2 mCi de Tc99 nanocoloide, que era disuelto en 0.2 a 0.35 ml. de suero salino. La sustancia trazadora fue aspirada en una jeringa de 1 ml. Los tumores de laringe e hipofaringe, fueron accesibles a través de endoscopia rígida realizada bajo anestesia general. Se puncionó en el perímetro del tumor con una aguja del nº 23 de 80 mm. de longitud. No se realizó linfoescintigrafía preoperatoria y tampoco se inyectó colorante (Blue dye).

La identificación fue intraoperatoria, con una sonda de 14 mm. de diámetro. Las lecturas de la sonda fueron hechas después de levantar el colgajo. A continuación, el tejido conteniendo los ganglios linfáticos de los niveles más frecuentemente afectados (II y III) era extraído. Los ganglios candidatos identificados y extraídos fueron controlados tras la extirpación. Los 3 ganglios más "calientes" (que registraban un valor de 10 veces la radiación del fondo) eran identificados como GC 1 a 3. Entonces, se realizaba el vaciamiento, unilateral (en 30 casos) o bilateral (en 20 casos). Después se extirpaba el primario.

Para su estudio, los GC fueron divididos en dos mitades por su ecuador y se incluyeron en parafina. Se realizaron cortes seriados espaciados 1 mm. Las secciones fueron teñidas con hematoxilina-eosina. Una sección por ganglio fue teñida con PAS y otra con inmunohistoquímica, utilizando el anticuerpo para pancitoqueratina MNF 116 (Chemicon, Hoftheim, Alemania).

Respecto a los resultados que obtuvieron hemos de destacar:

-En total, fueron analizados 2.538 ganglios.

-Los tumores de la supraglotis, así como los orofaríngeos, tenían 2 ganglios centinela, mientras que los tumores glóticos normalmente sólo tenían 1 ganglio centinela.

-De los 50 pacientes de la muestra, 41 tenían ganglios centinela libres de enfermedad.

-En 7 de los pacientes restantes se detectó una macrometástasis con técnica de hematoxilina-eosina, en 1 paciente se detectó una micrometástasis, que se localizó con inmunohistoquímica, y en otro paciente (que no mostraba enfermedad en el GC) se detectó una metástasis de 0.65 cm. en un ganglio próximo no captante. Por tanto, la sensibilidad de la técnica en éste estudio fue del 89%.

- Los ganglios centinela negativos, reflejaron el correcto estadiaje en los 41 pacientes que no tenían metástasis.

La detección de 7 pacientes con macrometástasis y de 1 caso con micrometástasis, era un dato muy interesante, porque reflejaba la existencia de un 18% de metástasis ocultas en cuellos N0, lo que está en consonancia con la literatura. En conclusión, se puede asumir que la detección del ganglio centinela en los tumores oro-hipofaringo-laringeos puede ayudar en la toma de decisiones de si es necesaria una disección más amplia o radioquimioterapia postoperatoria o tan solo observación.

En otro estudio, **Barzan, Alberti, y cols.**¹³⁴, presentan una muestra de 31 pacientes, analizados en el plazo de 1 año, desde mayo de 1999 a julio del 2000. Dichos pacientes presentaban carcinomas epidermoides de vías respiratorias superiores, situados en concreto en la cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe, 4 de los cuales correspondían a la laringe y 1 a la hipofaringe. De estos pacientes 17 eran N0 y 14 N+. Los pacientes con metástasis homolaterales tenían un tumor paramediano y el estudio fue llevado a cabo en el lado contralateral, clínicamente negativo para metástasis.

Utilizaron la siguiente técnica: 1) después de la traqueotomía y de la anestesia general, se inyectan 0.5 ml. de tecnecio 99 m albúmina microcoloide en 4 puntos diferentes a 1 cm. de profundidad y a 0.5 del margen tumoral, 2) posteriormente se realizó la disección selectiva del cuello, en aquellos sitios sin clínica evidente de metástasis ganglionares, (niveles I a III en tumores de cavidad oral u orofaringe y niveles II a IV en tumores de laringe o hipofaringe).

Se evaluaron un total de 37 disecciones selectivas de cuello:

- N0, 11 pacientes con tumores lateralizados tuvieron una disección homolateral y 6 pacientes con tumores mediales o paramediales, se les realizó un vaciamiento bilateral.

- N+, 14 pacientes. A todos se les realizó un vaciamiento homolateral de todos los niveles y un contralateral selectivo.

Se marcaron con punto de seda los diferentes niveles ganglionares. Se extirpó el primario en bloque y los niveles fueron marcados por el cirujano con rotulador. El ganglio centinela fue inmediatamente identificado por el especialista en M. Nuclear y el patólogo, utilizando un detector gamma de mano (Navigator Gamma Guidance System RMD Watertown, Massachusetts). Los ganglios eran considerados positivos, si el nivel de radioactividad era al menos cuatro veces la radiación de fondo.

El patólogo aislaba el ganglio centinela e identificaba el resto de ganglios linfáticos. Todos eran examinados mediante congelación standar y citología. Si el análisis patológico intraoperatorio detectaba metástasis en 1 ó más ganglios, se completaba la disección en el resto de niveles.

Para estos autores, uno de los problemas a la hora de detectar el ganglio centinela, particularmente en los tumores de hipofaringe y laringe, es el elevado nivel de radioactividad que se alcanza en la zona tumoral, que puede enmascarar la presencia de un ganglio centinela o simular su existencia, debido a la cercanía del tumor primario a las zonas linfáticas de drenaje. Según ellos, en tumores de laringe e hipofaringe, si el ganglio centinela está libre de metástasis o no se detecta ganglio centinela, encontrar metástasis en la zona linfática tumoral es muy raro. Por tanto la técnica del ganglio centinela con Tc99 puede ser importante para los pacientes con tumores N0 y puede contribuir a ser menos agresivos con las disecciones cervica-

les, sin comprometer el resultado oncológico, reservando ésta técnica para pacientes con metástasis ganglionares histológicamente demostradas.

En el año 2002, **López Molla, Amorós y cols.**¹³⁵, estudiaron la utilidad del ganglio centinela en tumores de cabeza y cuello. Dividieron los pacientes en dos grupos, según la localización del tumor primario:

- Grupo 1, tumores de cavidad oral y orofaringe, 5 pacientes.
- Grupo 2, tumores de laringe e hipofaringe, 8 pacientes.

Se les inyectó peritumoralmente 1 mCi (=45MBq) de nanocoloide de albúmina marcada con Tc99, en los de la cavidad oral y orofaringe, previa anestesia tópica y una hora antes de la cirugía. A los tres minutos de la « inyección del nanocoloide, mediante una gammacámara, se realiza una linfogammagrafía, hasta identificar el ganglio centinela, marcándolo en piel del paciente. En los pacientes con tumores de laringe e hipofaringe, la inyección peritumoral de Tc99 se realiza mediante una laringoscopia directa bajo microscopio y anestesia general. Posteriormente, en ambos grupos se procedió intraoperatoriamente a la identificación del ganglio centinela mediante una gamma sonda. Una vez identificado el ganglio para estudio anatomopatológico, éste se disecciona y se envía debidamente etiquetado y señalando la cadena en la que se encuentra. Después se prosigue el vaciamiento cervical y se envía para estudio anatomopatológico. Dicho estudio del GC pretende la búsqueda de metástasis y micrometástasis mediante la técnica de hematoxilina eosina e inmunohistoquímica.

Los resultados que obtuvieron en la laringe e hipofaringe fueron los siguientes:

- En 6 de los 8 casos (75%), el ganglio centinela predijo correctamente el estadio del resto del cuello.
- En 2 casos (25%), el ganglio centinela dio negativo, apareciendo metástasis en el resto del vaciamiento cervical (falsos negativos).
- En 3 casos (37%) encontraron metástasis fuera del drenaje linfático esperado.
- La presencia de micrometástasis, aparece en 3 pacientes, lo que constituye el 25% del total.

Opinan, en conclusión, que la biopsia del ganglio centinela en la laringe e hipofaringe es una técnica prometedora, pero que necesita un mayor número de estudios para poder afirmar su utilidad en los tumores de ésta localización.

Fang, Wei, Li y cols.¹³⁶ realizaron un estudio clínico del ganglio centinela en pacientes con carcinoma de laringe e hipofaringe. El objetivo era investigar los métodos de detección del ganglio centinela, en pacientes con los procesos antedichos y su valor predictivo en las metástasis cervicales del carcinoma. Utilizaron 29 pacientes, que padecían carcinomas de laringe e hipofaringe, con cuello N0. Se les inyectó un colorante, Paten-Blue, en los tejidos alrededor del tumor, durante la intervención para investigar el GC.

Los ganglios centinela se tiñeron de azul. La histología intraoperatoria se realizó por congelación durante la intervención. Los ganglios del lado ipsilateral del cuello, fueron disecados completamente y la anatomía patológica fue realizada como estándar, para estudiar el valor predictivo del ganglio centinela.

Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes:

- De los 29 pacientes, en 28 se detectó el ganglio centinela con éxito en la intervención.

-Hubo una media de 2.5 ganglios por cada lado del cuello, en cada paciente. De aquí se deduce que si daba en un lado el ganglio centinela, sólo se disecaba ese lado. Si daba en los dos lados, se disecaban los dos.

-La mayoría de los ganglios centinela se encontraron en los niveles II Y III del mismo lado del cuello y hubo ganglios centinelas bilaterales en aquellos pacientes que tenían carcinomas supraglóticos.

-Los ganglios centinela de 3 pacientes fueron positivos en la intraoperatoria por congelación. Estos resultados, fueron confirmados en el estudio anatomopatológico de rutina postquirúrgica.

-La tasa de micrometástasis fue del 10.7% (3 pacientes de 28).

-No se encontraron metástasis linfáticas en aquellos pacientes, cuyos ganglios centinela fueron negativos en el estudio intraoperatorio. El valor predictivo por tanto de los ganglios centinela para las metástasis cervicales fue del 100%.

Así, la conclusión final es que el ganglio centinela, tiene un valor predictivo muy importante para las metástasis cervicales en pacientes afectos de carcinoma de laringe e hipofaringe. Lo cual según los autores podría reducir los vaciamientos cervicales en pacientes con carcinomas.

En el año 2004, Werner, Dünne y cols.¹³⁷, realizaron un estudio sobre "El concepto de ganglio centinela en cabeza y cuello: solución para las controversias en cuello N0". Según estos autores, la controversia sobre la terapia más adecuada de los ganglios clínicamente negativos de los tumores malignos, es un asunto común en todas las disciplinas quirúrgicas. Sin embargo, en la región de la cabeza y cuello, el concepto de ganglio centinela es diferente por el hecho de que esta región está drenada por unos trescientos ganglios, y también por la íntima relación entre el primario y los ganglios linfáticos, que puede llevar a una perturbación en la lectura del GC por derramamiento de la señal desde el lecho primario. La clave de la cuestión en la controversia del mejor manejo de los cuellos N0 clínicos, está en descubrir la diseminación metastásica oculta (en los carcinomas epidermoides, los valores de las diseminaciones ocultas que se han publicado, se encuentran en una media de 33% en función de la localización del primario).

El objetivo de éste trabajo era:

- Analizar críticamente, si la linfadenectomía del centinela puede solucionar las controversias en el manejo de los cuellos N0.

- Si un sólo ganglio linfático que fuera identificado y resecado, podría ser representativo de los ganglios de todo el cuello.

- Por ello fue fundamental aclarar cuantas metástasis ocultas, podrían pasar desapercibidas si sólo se examinaba histológicamente el ganglio más captante (GC1), y cuantas más metástasis podrían diagnosticarse, si se examinaban 1 ó 2 ganglios adicionales más (GC2 y GC3), con menos acumulación de trazador que el GC1. Además, fue parte de la investigación delinear el patrón de diseminación del primer ganglio de drenaje en función de la localización del primario.

Se estudiaron por estos autores 90 enfermos con carcinomas de la cavidad oral, orofaringe, laringe (n=31) e hipofaringe (n=4).

Los enfermos fueron estudiados como N0, mediante Ecografía y TAC, siendo N0 todos los pacientes estudiados. Al principio de la operación, se inyectó 1"2 mCi de nanocoloide de Tc99 disuelto en 0.20 a 0.35 ml de suero fisiológico. El trazador fue aspirado en una jeringa de insulina de 1 ml y fue después inyectado en 4 sitios diferentes en el perímetro del tumor:

La linfadenectomía del GC fue realizada después intraoperatoriamente, previa detección con una sonda gamma. El GC que mostraba mayor acumulación de trazador fue definido como GC1. Adicionalmente se extirparon uno o dos ganglios más, que mostraban captación del trazador en menor medida y fueron definidos como GC2 y GC3. La disección del cuello fue realizada de la manera habitual y se repitieron lecturas con la sonda intraoperatoriamente. Postoperatoriamente, tanto la pieza del vaciamiento como los ganglios aislados, fueron procesados mediante hematoxilina eosina y examen histológico, buscando eventuales metástasis. Los ganglios centinelas 1, 2 Y 3 fueron examinados con cortes seriados de 1 mm. para identificar micrometástasis. Se realizaron cortes seriados y los especímenes fueron teñidos con técnica de PAS así como con técnicas de Inmunohistoquímica con paucitoqueratina M.N.F 116 (Chemicon, Hotheim, Alemania).

Un total de 90 GC1 fueron identificados. En 50 de los pacientes (55%) se detectaron además GC2 y en 19 (21%) GC3. Según los autores, sus resultados parecen prometedores, puesto que de los 90 pacientes, en 87 los ganglios centinela mostraron correctamente el estatus ganglionar del cuello. Es decir una sensibilidad del 96.7% Y una tasa de falsos positivos del 3.3%.

Por otra parte, en 23 pacientes (25.6%) del total, se pusieron de manifiesto metástasis ocultas. En 3 de éstos enfermos el estudio del ganglio centinela fue un falso negativo: el GC estaba libre de enfermedad, sin embargo los otros ganglios del vaciamiento contenían diseminación linfática. Las conclusiones por tanto de este trabajo son que:

-La linfadenectomía del ganglio centinela identifica correctamente el estatus nodal del 97% de los pacientes cuando se identifican al menos 3 GC. Si sólo se extrae el más captante, el 39% de los cuellos N0 podrían dar un falso negativo.

-En cuanto a la definición del patrón de drenaje topográfico de los ganglios centinela en faringe y laringe, este es más frecuente en el nivel II, seguido a continuación del nivel III.

Por último, **Werner y cols.**¹³⁸, en el año 2005, estudian una serie de 11 pacientes, todos ellos del sexo masculino, con carcinoma epidermoide de epiglotis. 2 eran T1, 6 T2 y 3 T3, pero desde el punto de vista ganglionar todos eran N0. No realizan linfogammagrafía preoperatoria. Emplean nanocoloide con Tc99, y practican una inyección peritumoral intraoperatoria previa a la cirugía, antes de hacer la resección tumoral. A todos los pacientes les hicieron luego un vaciamiento cervical, bilateral en 10 casos y unilateral en 1 caso.

-En 5 pacientes de 11 el GC fue único, mientras que el GC fue bilateral en 6 de 11 casos. Entre estos últimos, hubo 2 GC en 9 ocasiones Y 3 GC en 3 ocasiones.

-La mayoría de los GC estaban en el nivel ganglionar IIa.

-En 5 pacientes de los 11 estudiados (455), la histología del GC detectó la existencia de metástasis.

-En 2 de los 6 pacientes con GC bilateral había metástasis en estudio del GC de un sólo lado, mientras que los otros 4 casos con GC bilateral los GC estaban libres de metástasis en ambos lados.

En definitiva, según estos autores, el estudio del GC en tumores situados en la línea media (como en este caso en la epiglotis), puede servir para determinar si hay que hacer un vaciamiento ganglionar, en qué lado hay que hacerlo y si este vaciamiento tiene que ser unilateral o bilateral. En este estudio, en ninguno de los

pacientes hubiera existido la necesidad de que el vaciamiento fuera bilateral, a tenor de los resultados descritos.

De la experiencia de los autores y trabajos revisados respecto al estudio del GC en los tumores N0 de la laringe e hipofaringe, podemos destacar que:

1º.- La técnica de inyección del trazador es prácticamente la misma para todos los autores, variando la cantidad del nanocoloide de Tc99, de 1 a 1.2 mCi. Sólo en un trabajo de los revisados, se inyectó un colorante (Paten-Blue).

La inyección fue realizada por todos los autores intraoperatoriamente, bajo anestesia general y mediante microlaringoscopia directa.

La jeringuilla utilizada fue prácticamente la misma, una jeringa de insulina de 1 ml., con una aguja del nº23 de 8 mm. de longitud.

La inyección también ha sido igual en todos los trabajos, en cuatro puntos situados en la periferia del tumor primario, a 1 cm. de profundidad y a 0.5 del margen tumoral.

En ningún estudio se realizó scintigrafía, sino que la identificación del ganglio centinela con el trazador se realizó en el campo operatorio con un detector gamma de mano y en el que se utilizó colorante de color azul con que se tiñeron los ganglios centinela.

2º.- La sensibilidad de éste método de detección del GC es muy alta, variando desde el 75% al 96.7% en los casos en que se utilizó nanocoloide de Tc99, y del 100% utilizando colorante, según los autores.

3º.- Los falsos negativos, en los que el GC no está afectado pero aparecen metástasis en el resto del vaciamiento cervical, varían según los autores desde el 18% al 25%, e incluso hasta el 39%. Para reducir estos falsos negativos deben analizarse histológicamente, además del GC1, el GC2 y GC3.

4º.- Finalmente, por lo que respecta a delinear el patrón de diseminación del primer ganglio de drenaje en función de la localización del primario, los trabajos realizados por la mayoría de los autores, coinciden en situar dicha localización en el nivel II seguido del III para la hipofaringe y laringe. Sin embargo, algunos autores describen hasta un 37.5% de "skip metastasis", en donde hay metástasis fuera del drenaje linfático esperado en tumores de hipofaringe y laringe.

Por todo esto, se puede comprender el interés cada vez mayor de la técnica del ganglio centinela. La euforia causada por el ganglio centinela en la hipofaringe y laringe, no debe conducir a conclusiones erróneas. El valor de ésta técnica debe ser confirmado y analizado minuciosamente, no pudiendo en la actualidad ser utilizado como test de rutina en la clínica diaria (debido a la complejidad de su localización anatómica), como ocurre con los melanomas malignos cutáneos y el cáncer de mama. En estos procesos, la localización transcutánea del GC, es frecuentemente posible con la sonda gamma. Esto se debe probablemente, a que existe una distancia adecuada entre la zona de inyección (tumor primario) y el primer ganglio de drenaje. En pacientes con estos tumores, el cirujano puede extraer el GC que ha sido marcado por el médico nuclear, a través de una pequeña incisión en la piel.

Sin embargo, no ocurre esto en los tumores de laringe e hipofaringe, por la íntima relación entre el primario y los ganglios linfáticos en la región cervical, que puede llevar a una perturbación en la lectura del GC por derramamiento de la señal desde el lecho del primario. Debido a ello puede ser difícil reconocer el registro de la actividad del trazador en los ganglios linfáticos situados en

profundidad o en la proximidad del lugar de inyección. Además, como hemos podido constatar, en hipofaringe y laringe no basta con extirpar un sólo ganglio centinela para tener la seguridad de que no quedan metástasis ocultas, lo que a nuestro juicio es un gran inconveniente.

El propósito del futuro debe ser identificar factores de riesgo, que permitieran someter al vaciamiento a los pacientes con riesgo elevado. Esto disminuiría el número de intervenciones de un 75% a un 30%. Por ello son varios los grupos que están trabajando en identificar los factores de riesgo. Estos factores deberían tener un valor predictivo alto e indicar cuando existen metástasis ocultas y cuando no.

7. DISCUSION.

Los tumores sólidos malignos de la laringe presentan una progresión gradual de sus metástasis linfáticas regionales desde el punto de vista anatómico. Sin embargo, tanto la opción de realizar un vaciamiento ganglionar selectivo a todos éstos pacientes en las lesiones “más sospechas” de metastatizar, como la actitud de “esperar y ver” en las lesiones “menos sospechosas” tienen cada una sus inconvenientes y siguen siendo hoy en día controvertidas. Es por ello, que la aplicación de la técnica del estudio de Ganglio Centinela parece interesante en el cáncer de laringe.

Así, el estudio del Ganglio Centinela en la cirugía del cáncer de laringe sería una técnica mínimamente invasiva que permitiría al otorrinolaringólogo identificar el primer o los primeros ganglios linfáticos de la cadena de drenaje linfático de los tumores malignos, detectando a continuación la existencia, o no, de metástasis ganglionares subclínicas. Esta técnica constituiría un método poco invasivo que permitiría hacer un diagnóstico histológico, inmunohistoquímico y molecular detallado del primer escalón de la cadena de drenaje linfático en los tumores clínicamente N0. De este modo, el uso de la técnica del estudio del Ganglio Centinela evitaría tanto el defecto como el exceso en el tratamiento de los pacientes con cáncer de laringe, y por lo tanto reduciría la morbilidad asociada a la disección del cuello^{139,140}.

Es por ello, y dado que un número creciente de centros hospitalarios maneja ya la aplicación ésta técnica en pacientes con otros tipos de cáncer (melanoma y cáncer de mama fundamentalmente), que hoy en día se plantean diferentes cuestiones en lo referente a la selección de pacientes a los que realizar la prueba, las técnicas quirúrgicas y anatomopatológicas a efectuar, la formación y experiencia adecuadas del otorrinolaringólogo y el seguimiento de éstos pacientes en el empleo de la técnica del estudio de Ganglio Centinela en el cáncer de laringe. Para ayudar en la resolución de éstas cuestiones y para mejorar el tratamiento de nuestros pacientes es para lo que se plantea éste proyecto de investigación.

Por ello, desde el año 1996 hasta la actualidad se han realizado numerosos ensayos multicéntricos para estudiar la utilidad de la técnica del Ganglio Centinela¹⁴¹⁻¹⁴⁵. Al mismo tiempo, se han publicado diferentes ensayos, documentos de consenso de conferencias internacionales y guías de práctica sobre este tema¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Estos trabajos apoyan y validan que el concepto de estudio del ganglio centinela se aplique en el estudio de los tumores sólidos malignos otorrinolaringológicos como se hace con el melanoma cutáneo o con el cáncer de mama, puesto que demostraron que el estado patológico del ganglio centinela se correlacionaba bien con la anatomía patológica resultante de la linfadenectomía¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

Civantos y cols.¹⁴⁰, en una artículo recientemente publicado en marzo de 2010, hacen una recopilación de lo que en la actualidad se ha consensuado en la literatura sobre este tema: 1) el valor predictivo de un ganglio centinela negativo varía entre el 90 y el 100%, 2) el corte seriado de la pieza anatomopatológica y su estudio inmunohistoquímico son esenciales para una adecuada evaluación del ganglio linfático centinela; 3) el empleo del corte seriado y su estudio inmunohistoquímico puede mejorar significativamente el valor predictivo negativo

de esta técnica, 4) la aparición de patrones de drenaje linfático inesperados, incluido el drenaje contralateral, es posible, y ocurre de hecho, de modo que la existencia de éstas metástasis ganglionares se diagnosticarían si se realizaran vaciamientos ganglionares cervicales estándar, y 5) si la evaluación inmediata de los ganglios linfáticos mediante sección congelada, citología de impresión o técnicas de biología molecular fiable muestran una metástasis del ganglio linfático centinela, se puede realizar una disección de cuello en la misma sesión quirúrgica. Relacionado con éste último punto, existen importantes preocupaciones tanto sobre la necesidad o no de hacer una cirugía diferida en aquellos pacientes cuyos ganglios centinela son positivos en una fecha posterior (después del proceso formal de inmunohistoquímica, que normalmente difiere varios días el informe final de anatomía patología), como en relación con el riesgo de falsos negativos^{152,153} en pacientes en quienes no se realiza más tratamiento cuando de otro modo sería una condición altamente curable. Algunos han conjeturado que la extirpación de sólo el ganglio centinela puede ser suficiente en estos pacientes, aunque esto no ha sido estudiado formalmente¹⁴⁰. Por ello, el tratamiento óptimo del cuello que alberga sólo una micrometástasis individual o aislada es, hasta ahora, incierto.

Otro aspecto a tener en consideración puede ser la morbilidad de la técnica del estudio del ganglio centinela frente a la de la disección cervical selectiva u otros planteamientos quirúrgicos cervicales más radicales. Así, incluso con el procedimiento selectivo, sigue existiendo una importante morbilidad, incluidas la capsulitis adhesiva del hombro, la asimetría de movimiento labial, y cambios en el contorno del cuello.

Esto ha sido documentado en diferentes estudios¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ sobre calidad de vida y resultados funcionales de éste tipo de cirugía, y en donde se plantea cómo, en teoría, un cirujano sin experiencia podría crear más perjuicio a través de un campo quirúrgico estrecho para la exposición del cuello que a través de una disección formal más amplia. Por otra parte, varios estudios han documentado la morbilidad insignificante de la técnica del ganglio centinela en manos de cirujanos experimentados¹⁵⁸, de modo que la disección de sólo los ganglios linfáticos centinelas minimiza las lesiones de estructuras nerviosas y de cambios en el contorno facial. Y sólo para los pacientes con enfermedad detectada tras el análisis patológico final del ganglio centinela, se realiza una disección más radical sin aumento de la morbilidad. En este sentido, en un estudio reciente, Murer et al.¹⁵⁹ compararon el índice de complicaciones, la morbilidad y la función del hombro postoperatorio en pacientes sometidas a un estudio del ganglio centinela o a una disección cervical selectiva, y comprobaron que el ganglio centinela se asoció con una cantidad significativamente menor de complicaciones. Otros autores¹⁶⁰ también han demostrado que el estudio del ganglio centinela se asocia con una mejor calidad de vida en comparación con la disección selectiva del cuello. Por todo ello, aparte de los posibles resultados funcionales y oncológicos del cáncer de laringe, tal vez la morbilidad y los costos económicos involucrados en las diversas estrategias terapéuticas del cuello N0 deben tenerse en cuenta antes de llegar a respuestas más definitivas.

No obstante, aunque el estudio del ganglio centinela se ha convertido en gran medida en una técnica aceptada y empleada en diferentes tipos de cáncer, existen todavía algunos aspectos que requieren un mayor desarrollo. Así, una cuestión todavía importante por resolver sería la relativa a nuestra capacidad,

todavía limitada, para efectuar el diagnóstico lo más rápidamente posible, casi de inmediato, de los ganglios centinelas positivos, lo cuál puede ser logísticamente difícil en algunos centros. Así, la microscopia óptica de rutina, ya sea en el momento de la cirugía, o después de la fijación, corre el riesgo de pasar por alto pequeños depósitos metastásicos. Este exámen es, en esencia, un proceso de muestreo, lo que significa que los depósitos muy minúsculos compuestos por un número limitado de células tumorales pueden pasar inadvertidos en el tejido procesado de la muestra, o no ser ni siquiera incluidos en el bloque de tejido que se ha cortado¹⁶¹. Por otra parte, el uso de la sección congelada es objeto de controversia, puesto que el tejido que ha sido congelado, descongelado, y luego procesado para su examen microscópico puede ser afectado por esta manipulación, induciendo la aparición de errores diagnósticos. Así, aunque algunos autores^{151,162,163} abogan por hacer éstos cortes congelados inmediatamente después de la disección cervical para reducir las reintervenciones diferidas, ésto sigue siendo un tema de debate.

Por último, un aspecto inherente a la existencia o no de las metástasis ganglionares, y del que hay que ser conscientes, es el de la posibilidad de la aparición de metástasis que saltan (“skip metástasis”) el primer escalón de drenaje linfático, pero que pueden metastatizar en otros ganglios más alejados. Esto significa que el estudio de únicamente los ganglios centinelas puede producir resultados falsos negativos en algunos pacientes¹⁶⁴. Por lo tanto, sería necesaria la existencia de unas directrices para definir cuál es el segundo escalón de ganglios centinela que se debe estudiar en éstas situaciones, pero esto es algo que, todavía hoy en día, no se incluye en las guías más habituales de práctica común para el manejo de la técnica del estudio del ganglio centinela^{139,149}.

En definitiva, y del desarrollo de todo lo anteriormente expuesto, es nuestra opinión que la técnica del estudio del ganglio centinela para el tratamiento del cáncer de laringe constituye hoy en día un área interesante de desarrollo e investigación en otorrinolaringología. Es éste espíritu el que ha motivado la presentación de éste proyecto de investigación

8. CONCLUSIONES.

Con este estudio, vamos a profundizar en el manejo de aquellas técnicas, como es el estudio del ganglio centinela mediante linfogammagrafía cervical, que sin ser costosas ni invasivas, nos permitan establecer con fiabilidad y eficacia la afectación ganglionar tumoral en la patología oncológica más frecuente de cabeza y cuello: el cáncer de laringe. Es en este sentido, donde pretendemos estudiar si el estudio de la detección del ganglio centinela mediante la linfografía prequirúrgica es seguro, efectivo y menos costoso que el empleo de otras técnicas quirúrgicas más agresivas, como la linfadenectomía mediante la realización de un vaciamiento ganglionar cervical.

La técnica del estudio del Ganglio Centinela ofrecerá la posibilidad de una cirugía ganglionar cervical anatómicamente precisa basada en el patrón del drenaje linfático propio de cada paciente, que se ha demostrado que posee una elevada sensibilidad en la identificación de las metástasis ganglionares cervicales ocultas. De este modo, el empleo de la técnica del estudio del Ganglio Centinela en el cáncer de laringe permitirá la selección de aquellos pacientes que precisan de la realización de una disección cervical, disminuyendo la morbilidad que ocasiona el sobretratamiento y mejorando, por tanto, su calidad de vida. Así, en los centros con experiencia adecuada, la técnica del estudio de Ganglio Centinela se podrá ofertar a los pacientes con tumores de laringe en estadio T1-T2, N0 para la estadificación histopatológica exacta de los ganglios cervicales.

Así, gracias a éste estudio;

1) se evitará la realización de prácticas quirúrgicas agresivas no exentas de la aparición de complicaciones (hemorragia y/o hematoma, infección, parálisis de pares craneales, necrosis cutánea, lesión accidental de estructuras vasculares principales, reflejo vagal, disminución de la flexibilidad del cuello, linfedema cervicofacial, linforragia, etc.) en pacientes que no las necesitan,

2) o no se obviarán en aquellos que si las precisan, y todo ello basándonos en un examen histopatológico que establece un diagnóstico en función de la realización de la técnica del estudio del Ganglio Centinela.

El desarrollo de esta técnica propiciaría un descenso de la morbilidad y mortalidad en los pacientes afectos de cáncer de laringe. Al mismo tiempo, se produciría una disminución del tiempo quirúrgico y del tiempo de hospitalización, con una disminución de los costes económicos derivados de estos tratamientos. De este modo, se logrará un tratamiento menos agresivo para el paciente y menos costoso para nuestro sistema sanitario.

He dicho

9. BIBLIOGRAFIA.

1. McGregor IA, McGregor FM. Cancer of the face and mouth. In: Neck Dissection, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, pp. 296-8 (1986).
2. Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (NO): implications and outcome. *Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1996;114(1):65-70.
3. Woolgar JA, Beirne JC, Vaughan ED, Lewis-Dones HG, Scott J, Brown JS. Correlation of histopathologic findings with clinical and radiologic assessments of cervical lymph-node metastases in oral cancer. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 1995;24(1):30-7.
4. Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, Webster MHC, Robertson AG, MacDonald DG. Improved survival for patients with clinically T1/T2, NO tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck*. 1999;21(6):517-25.
5. Shah JP, Anderson PE. The impact of patterns of nodal metastasis on modifications of neck dissection. *Annals of Surgical Oncology*. 1994;1(6):521-32.
6. Pillsbury HC 3rd, Clark M. A rationale for therapy of the NO neck. *Laryngoscope*. 1997;107(10):1294-315.
7. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag U, Cochran AI. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of Surgery*. 1992;127(4):392-9.
8. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, Schroer K, Heller R, Ross M, Lyman G, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Annals of Surgery*. 1994;220(6):759-67.
9. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, Jularbal F, Swanson DA, von Eschenbach AC, Ayala A. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Journal of Urology*. 1995;154(6):1999-2003.
10. Hill AD, Brady MS, Coit DG. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *British Journal of Surgery*. 1999;86(4):518-21.
11. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DI, McCurrach GM, Gray HW, Bessent RG, Oliver R, MacDonald DG. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 1999;21(8):728-33.
12. Werner JA, Dunne AA, Brandt D, Ramaswamy A, Kulkens C, Lippert BM et al. [Studies on significance of sentinel lymphadenectomy in pharyngeal and laryngeal carcinoma]. *Laryngorhinootologie*. 1999;78:663-70.
13. 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.
14. Pitman KT, Johnson JT, Edington H, Barnes EL, Day R, Wagner RL et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:790-3.
15. Koch WM, Choti MA, Civelek AC, Eisele DW, Saunders IR. Gamma probe directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:455-9.
16. Cremonesi M, Ferrari M, et al, Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Commun*. 1999, 20, 919-24.
17. Villarreal Renedol PM, Rayo Madrid L, Pimentel Leo JJ, Serrano Vicente J, Campos de Orellana A0, Monje Gils M, Álvarez Amezagal J, Morillo Sánchez AJ, González 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;24:223-35.
18. Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg*. 1987;154:439-42.
19. Martínez Gimeno C. Estudio comparativo entre categorías clínicas y anatomopatológicas en cáncer de cabeza y cuello. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 1992;14:173-83.
20. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*. 66:109-13, 1990.

21. Friedman M, Mafee M, Pacella BL, Strorigl TL, Dew LL, Toriumi DM. Rationale for elective neck dissection in 1990. *Laryngoscope*. 100:54-9, 1990.
22. Van den Brenkel MWM et al. Magnetic resonance imaging vs palpation of cervical node metastasis. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg* 117:666-73, 1991.
23. Baatenburg RJ et al. Ultrasound-Guided fine needle aspiration biopsy of head nodes. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 113:1191-95, 1987.
24. Atula TS et al. Palpation, Ultrasound and Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology in the Assessment of Cervical Lymph Node Status in Head and Neck Cancer Patients. *Head & Neck* 18:545-51, 1996.
25. Van den Brenkel, M, Waal I, Meijer CL et al. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissection. *Laryngoscope*. 106:987-91, 1996.
26. Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, Fu Y-S, Calcaterra TC. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 105:669-74, 1995.
27. Martínez Gimeno C, Moro Rodríguez E, Navarro Vila C, López Varela C. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope*. 105:728-33, 1995.
28. Rasgon BM, Cruz RM, Hilsinger RL et al. Relation of Lymph-Node metastasis to histopathologic appearance in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: a case series and literature review. *Laryngoscope*. 99:1103-10, 1989.
29. Shear M, Hawkins DM, Farr HW. The prediction of lymph node metastases from oral squamous carcinoma. *Cancer*. 1976;37:1901-7.
30. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL et al. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*. 54:2995-3001, 1984.
31. Close LG, Burns DK, Reisch J et al. Microvascular invasion in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg*. 113:1191-5, 1987.
32. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF et al. Relation of thickness of floor of the mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg*. 152:351-53, 1986.
33. Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D et al. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma de larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol*. 12:1-7, 1973.
34. Lund C, Sogaard, H, Elbrond, O et al. Epidermoid carcinoma of the tongue. Histologic grandin in the clinical evaluation. *Acta Radiol Ther Phys Biol*, 14:513-21, 1975.
35. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F et al. Prognostic factors in mobile tongue and floor of the mouth carcinoma. *Cancer*. 64:1195-202, 1989.
36. Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lip. *Human Pathol*. 17:346-54, 1986.
37. Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ et al. Prognostic implications of perineural spread in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope*. 96:1145-48, 1986.
38. Palecek SP, Loftus JC, Ginsberg DA et al. Integrin-Ligand binding properties govern cell migration speed through cell-substratum adhesiveness. *Nature*. 385:537-40, 1997.
39. Martínez Gimeno C, Díaz-Meco M.T, Domínguez I, Moscat J. Alterations in levels of different protein kinase C isotypes and their influence on behavior of squamous cell carcinoma of the oral cavity: PKC, a novel prognostic factor for relapse and survival. *Head Neck*. 17:516-25, 1995.
40. Kokal WA, Gardine RL, Sheibani K, Zak IW, Beatty JD et al. Tumor DNA content as a prognostic indicator in squamous cell carcinoma of head and neck region. *Am J Surg* 156:276-80, 1988.
41. Rouviere H. Anatomy of the human lymphatic system. Ann Arbor (MI), Edwards Brothers, 1938.
42. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standard neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head & Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117:601-5.

43. McGuirt WF. Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. *Laryngoscope*. 92(5):569-76, 1982.
44. Zbaren P, Becker M, Lang H. Pretherapeutic staging of hypopharyngeal carcinoma: clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathologic evaluation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 123(9):908-13, 1997.
45. Crile GW. Excision of cancer of the head and neck. *JAMA*. 1906;47:1780-6.
46. Martin H. The treatment of cervical metastatic cancer. *Ann Surg* 1944;114:972-86.
47. Martin H, del Valle B, Enrich H, Cahán EG. Neck dissection. *Cancer*. 1951;4:441-99.
48. Bocca E, Pignataro O, Oldine C, Cappa C. Functional neck dissection: an evaluation of review of 843 cases. *Laryngoscope*. 1994;94:942-5.
49. Byers RM. Modified neck dissection —a study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg*. 1985;150:414-21.
50. Lingeman RE, Helmus C, Stephens R. Neck dissection: radical or conservative. *Ann Otolaryngol*. 1977;86:737-43.
51. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg*. 1988;10:160-7.
52. Traynor S, Cohen J, Andersen P, Everts F. Results of selective neck dissection in the clinically positive neck. *Am J Surg*. 1996;172:654-7.
53. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert HS, Schmidt S. Histopathological features of occult metastasis detected by sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2002;12:11-5.
54. Fisch UP, Sigel ME. Cervical lymphatic system as visualized by lymphography. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1964;73:869-82.
55. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*. 1972;29:1446-8.
56. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck*. 1990;12:197-203.
57. Candela FC, Shah J, Jacques DP, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116:432-5.
58. Davidson BJ, Kulkarny V, Delacure MD, Shah JP. Posterior triangle metastases of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*. 1993;166:395-8.
59. Vandembrouck C, Snacho Garnier H, Chassagne D, Saravane D, Cachin Y, Micheau C. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity. *Cancer*. 1980;46:386-90.
60. Franceschi D, Gupta R, Spiro R, Shah J. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg*. 1993;166:360-5.
61. Fakhri AR, Rao RS, Patel AR. Prophylactic neck dissection in squamous cell carcinoma of oral tongue: A prospective randomized study. *Semin Surg Oncol*. 1989;5:327-30.
62. Fakhri AR, Rao RS, Borges AM et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg*. 1989;158:309-13.
63. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Set of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120:699-702.
64. Andersen P, Cambroner E, Shaha AR, Shah JP. The extent of neck disease after regional failure during observation of the N0 neck. *Am J Surg*. 1996;172:689-91.
65. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT and the Committee for Head and Neck Surgery and Oncology, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Neck dissection classification update. Revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:751-8.
66. Andersen PE, Saffold S. Management of cervical metastases. In: Shah JP, ed. *Cancer of the Head and Neck*. Hamilton. London; BC Decker Inc. 2001:274-87.
67. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 17(3):449-56, 1989.

- 68.Gray JH. The relation of lymphatic vessels to the spread of cancer. *Brit Surg.* 1939;26:462.
- 69.Balch CM. El papel de la disección electiva en melanoma maligno. *J Cl Oncol.* 1988;6:163-72.
- 70.Morton DL et al. Tratamiento y manejo en estadios precoces del melanoma maligno y el uso de mapeo linfático con linfadenectomía. *Clínicas Cirugía Oncológica de Norteamérica.* 1990;1:247-59.
- 71.Morrow M. Axillary node dissection: when and how radical? *Semin Surg Oncol.* 1996;12:321-7.
- 72.Hansen N, Morrow M. Current Status of Axillary Node Dissection. *Breast Cancer.* Singletary Eva S. M.D. *Anderson Solid Tumor Oncology Series* 1999:155-70.
- 73.Winchester DJ, Menck HR, Fremgen AM et al. Selection criteria for axillary lymph node dissection in breast cancer. Presented at the 48th Cancer Symposium of the Society for Surgical Oncology, Houston, March 1994.
- 74.Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2:335-9.
- 75.Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220:391-8.
- 76.Giuliano AE, Jones RC, Brennan M et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:2345-50.
- 77.Albertini JJ, Lyman, GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA.* 1996;276:1818-22.
- 78.Veronesi U, Paganello G, Galimberti V et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997;349:1864-7.
- 79.Cody HS 3rd, Borgen PI. State of the art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer: Study design, patient selection, technique, and quality control at memorial sloan-kettering cancer center (see comments). *Surg Oncol.* 1999;8(2):85-91.
- 80.Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma: analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg.* 1983;197:276-83.
- 81.Morton DL, Wen D-R, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-9.
- 82.León A. et al. Manejo de la axila en cáncer de mama precoz. *Controversias. Acta Cancerológica.* 1999;29:9-25.
- 83.Veronesi U, Rilke F, Luini A et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. *Cancer.* 1987;59:682-7.
- 84.Haagensen CD. *Diseases of the breast.* 3^o Edition. WB Saunders. Philadelphia. 1986.
- 85.Cabanes RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1997;39:456-66.
- 86.Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet.* 1997;349:1668-9.
- 87.Alazraki NP, Eshima LA et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Semin Nucl Med.* 1997;27:55-67.
- 88.Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W et al. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol.* 2000;163(1):100-4.
- 89.Jansen L, Koops HS, Nieweg OE et al. Sentinel node biopsy for melanoma in the head and neck region. *Head Neck.* 2000;22(1):27-33.
- 90.Fitzpatrick M. Sentinel node biopsy successful in patients with oral cancer (News). *JAMA.* 1999;282(12):1119-20.
- 91.Palaia R, Cremona F, Delrio P et al. Sentinel node biopsy in gastric cancer. *J Chemother.* 1999;11(3):230-1.
- 92.Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T et al. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph-node dissection. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384(2):149-57.
- 93.Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA et al. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg.* 1999;86(4):482-6.

- 94.Keshtgar MR, Amin A, Taylor I. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal. *Br J Surg.* 1999;86(9):1225-6.
- 95.Liptay MJ, Masters GA, Winchester DJ et al. Intraoperative radioisotops sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(2):384-9.
- 96.Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2000;76(1):40-4.
- 97.De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer.* 2000;82(2):295-9.
- 98.Rodier JF, Janser JC, Routiot T et al. Sentinel node biopsy in vulvar malignancies: A preliminary feasibility study. *Oncol Rep.* 1999;6(6):1249-52.
- 99.De Hullu JA, Hollema H, Piers DA et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol.* 2000;18(15):2811-6.
- 100.Cady B. Sentinel lymph node procedure in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol.* 2000;18(15):2795-7.
- 101.Wasserberg N, Feinmesser M, Schachter J et al. Sentinel node guided lymph-node dissection for Merkel cell carcinoma. *Eur J Sur Oncol.* 1999;25(4) 444-6.
- 102.Testori A, Bartolomei M, Grana C, Mezzetti M et al. Sentinel node localization in primary melanoma: Learning curve and results. *Melanoma Res.* 1999;9(6):587-93.
- 103.Corsetti RL, Allen HM, Wanebo HJ. Thin ≤ 1 mm level III and IV melanomas are higher risk lesions for regional failure and warrant sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(6):456-60.
- 104.Karakousis CP, Grigoropoulos P. Sentinel node biopsy before and after wide excision of the primary melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1999;7:85-9.
- 105.Yudd AP, Kempf JS, Goydos JS et al. Use of sentinel node lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Radiographics.* 1999;19(2) 343-53; discussion 354-6. Review.
- 106.Majumder B. Reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma. *Br J Surg.* 2000;87(9):1248-52.
- 107.Haigh PI, Brennan MB, Giuliano AE. Surgery for diagnosis and treatment: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Cancer Control.* 1999;6(3):301-6.
- 108.Fraile M, Rull M, Alstrue A et al. False negative rates in sentinel node in breast cancer (letter). *Lancet.* 1999;353(9168):1937-8
- 109.Keshtgar MR, Eli PJ. False negative rates in sentinel node in breast cancer. *Lancet.* 1999;354(9180):773-4.
- 110.Boxen I, McCreedy D, Ballinger JR. Sentinel node detection and definition may depend on the imaging agent and timing. *Clin Nucl Med.* 1999;24(6) 390-4.
- 111.Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg.* 1999;189(6):539-45.
- 112.Stratmann SL, McCarty TM, Kuhn JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg.* 1999;178(6):454-7.
- 113.International (Ludwing) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet.* 1990;335:1565-8.
- 114.Chen ZL, Wen DR, Coulson WF et al. Occult metastases in the axillary lymph nodes of patients with breast cancer node negative by clinical and histologic examination and conventional histology. *Dis Markers.* 1991;9:239-48.
- 115.Wells CA, Heryet A, Brochier J et al. The immunocytochemical detection of axillary micrometastases in breast cancer. *Br J Cancer.* 1984;50:193-7.
- 116.Bussolati G, Gugliotta P, Morra I et al. The immunohistochemical detection of lymph node metastases from infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Br J Cancer.* 1986;54:631-6.
- 117.Trojani M, De Mascarel I, Bonichon F et al. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast: detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer.* 1987;55:303-6.
- 118.De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani, M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer.* 1992;66:523-7.

- 119.Hainsworth PI, Tjandra JJ, Stilwell RG et al. Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. *Br J Surg.* 1993;80:459-63.
- 120.Sedmark DD, Meineke TA, Knechtges DS, Anderson J. Prognostic significance of cytokeratin-positive breast cancer metastases. *Mod Pathol.* 1989;2:516-20.
- 121.Klauber-De More Nancy, Tan Lee K, Liberman L et al. Sentinel Lymph Node Biopsy: Is it Indicated in Patients With High.Risk Ductal Carcinoma-In Situ and Ductal. Carcinoma In Situ With Microinvasion? *Annals Surgic Oncol.* 2000;(9):636-42.
- 122.Traserra J, Avellaneda R, Cuchi MA, Abello P. Adenopatías cervicales metastásicas. XIII Reunión Anual Sociedad ORL Española. 1980.
- 123.Rouviere H. Anatomia des lymphatique de L'homme. Masson et Cíe, editeurs. 1932. París.
- 124.Baclesse P. Tumeurs malignes du Pharynx et du larynx. Ed. Masson. 1960. Paris.
- 125.Arias C, Cuchi MA. Linfogammagrafla Cervical, *Anales ORL Iber Amer.* 1974;1:332-45.
- 126.Fernandez Vega M. (1976). Linfogammagrafla indirecta en neoplasias otorrinolaringológicas. *Acta Oncologica.* 1976;vol.XI:97.
- 127.Kinmonth JB. Lymphangiography in man; a method of outlining lymphatic trunks at operation. *Clin Sci. (Lond).* 1952;11:13-20.
- 128.Fisch UP, Siegel ME. (1964). Cervical lymphatic system as visualized by lymphography. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1964;73:869-82.
- 129.Chouard CH, Grellet J. Technic and difficulties of cervical lymphography. Initial results. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1968;85(4):279-82.
- 130.Navarro F, Marco J. Linfografía Cervical. *Acta ORL Esp.* 1967;19:1-13.
- 131.Kazem I, Nedwich A, Mortell R, Honda T. Comparative histological change in the lymph node following ethiodol lymphography and conoidal gold 198 lymphascanning. *Clin Radiol.* 1971;22:382-8.
- 132.Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DI, 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(8):728-33.
- 133.Werner JA, Dunne AA, Rammaswamy A, Foz BJ, Lippert BM, Moll R, Behrt T. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. *Br J Cancer.* 2002 Sep 23;87(7):711-5.
- 134.Barzan L, Sulfaro S, Alberti F et al. Gamma probe accuracy in detecting the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(9):794-8.
- 135.Lopez Molla C, Amoros Sebastia LI, Ferrer Ramirez MJ, Pla Mocholi A, Oureña M, Villanueva A, Lopez Martinez R. [Preliminary results of the relevance the sentinel node in head and neck tumors]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2003 Mar;54(3):185-90.
- 136.Fang J, Wei X, Li S, Wang C, Tian A, Tao Y, Sun X, Zou S, Li M, Cai S, Luan X. Clinical study of the sentinel lymph node of patients with laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Zhonghua. Er Bi Yan Hou Ke Za Ahi.* 2001 Aug;36(4):244-6.
- 137.Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, Dalchow C, Behr T, Moll R, Folz BJ, Davis RK. The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck.* 2004;26(7):603-11.
138. Werner JA, Dunne AA, Davis RK. Intraoperative lymphatic mapping in cases of midline squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(4):403-8
- 139.Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3190-210.
- 140.Civantos FJ, Stoeckli SJ, Takes RP et al. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2010?. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Mar 5. [Epub ahead of print] No abstract available.
- 141.Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG et al. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer.* 2001;91:2077-83.

- 142.Civantos FJ, Gomez C, Duque C et al. Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck*. 2003;25:1-9.
- 143.Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck.*Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125:221-6.
- 144.Zitsch RP III, 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.
- 145.Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK et al. Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:970-4.
- 146.Stoeckli SJ, Alkureishi LW, Ross GL. Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:787-93.
- 147.Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:919-24.
- 148.Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishman S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. *Head Neck*. 2005;27:739-47.
- 149.Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multiinstitutional trial. *J Clin Oncol*. 2010. [Epub ahead of print].
- 150.Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:690-6.
- 151.Stoeckli SJ. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2007;117:1539-51.
- 152.Santaolalla F, Sanchez JM, Ereño C, Gonzalez A, Rodriguez ML, Sanchez A, Martinez A. Non-sentinel node tumor invasion in oropharyngeal and oral cancer. Risk of misdiagnosis of metastasis. *Acta Otolaryngol*. 2008;128(10):1159-1164.
- 153.Santaolalla F, Sanchez JM, Ereño C, Sanchez A, Martinez A. Comparative study of patients with and without Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) in oral and oropharyngeal cancer. Is SLNB an accurate and usefulness procedure?. *Acta Otolaryngol*. 2009;129(2):199-204.
- 154.Chepeha DB, Taylor RJ, Chepeha JC et al. Functional assessment using Constant's Shoulder Scale after modiWed radical and selective neck dissection. *Head Neck*. 2002;24:432-6.
- 155.Kuntz AL, Weymuller EA Jr. Impact of neck dissection on quality of life. *Laryngoscope*. 1999;109:1334-8.
- 156.Rogers SN, Ferlito A, Pellitteri PK, Shaha AR, Rinaldo A. Quality of life following neck dissections. *Acta Otolaryngol*. 2004;124:231-6.
- 157.van Wilgen CP, Dijkstra PU, Nauta JM, Vermey A, Roodenburg JL. Shoulder pain and disability in daily life, following supraomohyoid neck dissection: a pilot study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2003;31:183-6.
- 158.Civantos FJ, MoVat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope*. 2006;112(Suppl 109):1-15.
- 159.Murer K, Huber G, Haile SR, 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*. 2010. (in press).
- 160.Schiefke F, Akdemir M, Weber A et al. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck*. 2009;31:503-12.
- 161.Ferlito A, Rinaldo A. Controversies in the treatment of N0 neck in laryngeal cancer: neck dissection, no surgery or sentinel lymph node biopsy? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2000;62:287-9.
- 162.Terada A, Hasegawa Y, Yatabe Y et al. Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node of oral cancer patients. *Oral Oncol*. 2008;44:838-43.

163. Tschopp L, Nuyens M, StauVer E, Krause T, Zbären P. The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:99-102.
164. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A, Pelliteri PK, Mondin V, Byers RM. "Skip metastases" from head and neck cancers. *Acta Otolaryngol.* 2002;122:788-91.

DISCURSO DE CONTESTACION

Del Académico Numerario

EXCMO. SR. PROF. DR. JOSE ANTONIO IRIARTE EZKURDIA
VICEPRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS
VASCO

Excelentísimos e ilustrísimos señores; señoras y señores:

Es para mi una satisfacción el leer aquí ante ustedes la contestación al discurso de recepción del Académico Electo por esta Real Corporación Médica, doctor don Francisco Santaolalla Montoya

El Dr. Santaolalla Montoya es hoy uno de nuestros profesores universitarios más completos merced a las numerosas condiciones que posee, pero entre las que cabe destacar la ilusión, la capacidad para adquirir nuevos conocimientos, una apasionada vocación docente y, muy especialmente, su capacidad de trabajo y tenacidad. Muestra de todo ello es su completo Curriculum Vitae, que a continuación pasaré a exponer de manera resumida.

Francisco Santaolalla Montoya es riojano, no obstante nació en la ciudad de Logroño, el 9 de Noviembre de 1964. Cursó sus estudios en el Colegio Loyola de los Jesuitas de esa misma capital, hasta que su interés por la Medicina (su padre era Pediatra y su abuelo y tío materno Cándido eran Otorrinolaringólogos) le lleva a comenzar “la carrera” de Medicina y Cirugía en la Universidad de Navarra.

Con fecha 25 de Agosto de 1988 obtuvo el TITULO DE LICENCIADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA, y en su Certificación Académica Personal constan un total de 18 Matrículas de Honor y Sobresalientes. En Septiembre de 1988 superó el examen de GRADO DE LICENCIATURA en la Universidad de Navarra, con la calificación de SOBRESALIENTE.

Superada la Prueba de Selectividad de Médicos Internos Residentes 1988-89, del Ministerio de Sanidad y Consumo, obtuvo la plaza de Otorrinolaringología del entonces Santo Hospital Civil de Basurto, Bilbao. Durante un periodo de formación de 4 años, desde 1989 a 1992, completó como médico residente el programa de formación de la Especialidad de Otorrinolaringología obteniendo el TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA.

Con fecha 27 de Septiembre de 1993 defendió la Tesis Doctoral titulada, "ESTUDIO DE LAS OTOEMISIONES ACUSTICAS ESPONTANEAS, LAS OTOEMISIONES ACUSTICAS TRANSITORIAS Y LOS PRODUCTOS DE DISTORSION, EN LOS SUJETOS NORMOYENTES", dirigida por los Profesores José María Sánchez Fernández y Agustín Martínez Ibargüen, con la que obtuvo el GRADO DE DOCTOR en la Universidad del País Vasco/EHU.

En cuanto a los **PUESTOS DOCENTES DESEMPEÑADOS.**

El Dr. Santaolalla fue COLABORADOR HONORIFICO con "venia docendi" primero del Departamento de Cirugía, Radiología y Medicina Física, y posteriormente del Departamento de Dermatología, Oftalmología y Otorrinolaringología de la UPV/EHU, desde el Curso 1992/93 hasta el Curso 2001/2002. Posteriormente, ha sido Profesor Asociado de Otorrinolaringología del Departamento de Dermatología, Oftalmología y Otorrinolaringología desde el 1 de Octubre de 2002 hasta la actualidad. Hasta que con fecha de marzo de 2009 obtuvo la evaluación positiva y la acreditación de Uniqual - Agencia Vasca de Evaluación, como PROFESOR AGREGADO en el campo de conocimiento de Ciencias Médicas y de la Salud, y con fecha julio de 2009 obtuvo la evaluación positiva y la acreditación de ANECA - Agencia Nacional de Evaluación como PROFESOR TITULAR en el campo de conocimiento de Ciencias Médicas y de la Salud.

En cuanto a los MÉRITOS RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE LA ACTIVIDAD DOCENTE, el ponente es miembro del Comité de Innovación Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco para la creación de un Laboratorio de Habilidades y de la elaboración de la prueba de Evaluación Clínica Objetiva y Estructurada (ECO), Y miembro de la Comisión para la elaboración de la Propuesta de Grado en Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco / EHU.

En lo referente a su **ACTIVIDAD ASISTENCIAL DESEMPEÑADA**, y una vez concluido su periodo formación MIR, el Dr. Santaolalla ejerció como personal facultativo para el Servicio Vasco de Salud - Osakidetza, como médico de cupo de la especialidad de Otorrinolaringología, desde el año 1993 hasta el año 1999.

Con fecha Junio de 1999 recibió el nombramiento de personal estatutario con carácter fijo, en la categoría de Médico Especialista de

Otorrinolaringología del grupo profesional de Facultativos Médicos, con destino en el Hospital de Basurto, donde trabaja hasta la actualidad. Durante éste periodo de tiempo ha realizado más de 70 CURSOS, seminarios y otras actividades de formación encaminadas a incrementar sus conocimientos en Otorrinolaringología.

En cuanto a su **ACTIVIDAD INVESTIGADORA**,

El ponente ha completado 2 Programas de Doctorado: el "CURSO DE ACTUALIZACION EN LAS BASES CIENTIFICAS DE LA CIRUGIA APLICADA" durante los años académicos 1989/1990 y 1990/1991, y el Programa de Doctorado " BIOLOGIA CELULAR Y DEL DESARROLLO", en los años académicos 2004/2005 y 2005/2006 con los que obtuvo el reconocimiento de SUFICIENCIA INVESTIGADORA y el DIPLOMA DE ESTUDIOS AVANZADOS EN BIOLOGÍA CELULAR.

El Dr. Santaolalla ha participado en 9 **PROYECTOS DE INVESTIGACION** subvencionados en convocatorias públicas competitivas, centradas en las 2 líneas de investigación sobre las que ha desarrollado la mayor parte de sus investigaciones: **las Otoemisiones Acústicas y el estudio del Ganglio Centinela**. Fruto de éstos trabajos, ha dirigido hasta la fecha 4 Tesis Doctorales, todas ellas con la calificación de Sobresaliente "cum laude"; al mismo tiempo, y es el Tutor de numerosos alumnos de 3er Ciclo que están trabajando en la actualidad en la realización de otras tantas Tesis Doctorales.

Así mismo, el Dr. Santaolalla es investigador perteneciente al Mapa de Investigación Sanitaria de Euskadi del Instituto Vasco de Investigaciones Sanitarias BIOEF (O+Iker).

En cuanto a la producción científica desarrollada, el Dr. Santaolalla ha participado en la **PUBLICACION** de:

- 18 APORTACIONES A TEXTOS DE CARACTER DOCENTE: CAPITULOS DE LIBROS y PONENCIAS,
- 27 artículos publicados en revistas NACIONALES de reconocido prestigio.
- 22 artículos publicados en revistas INTERNACIONALES recogidas en el JCR/SCI con factor de impacto.

Así mismo, ha impartido 26 CURSOS, seminarios y sesiones de carácter formativo en Otorrinolaringología, y ha participado en la presentación de 65 COMUNICACIONES Y PONENCIAS PRESENTADAS A CONGRESOS locales, nacionales e internacionales.

Al mismo tiempo que desempeñaba la trayectoria Docente e Investigadora anteriormente descrita, Francisco Santaolalla ha seguido esforzándose en el desarrollo de actividades formativas entre las que destacan la asistencia, como participante o ponente, a más de 60 CONGRESOS, SYMPOSIUM, JORNADAS Y REUNIONES de carácter científico relacionadas con la Otorrinolaringología, a numerosos Cursos de DOCENCIA Y DE INVESTIGACIÓN, y a más de 20 cursos de formación en GESTION Y CALIDAD, que tanto se “practican” últimamente.

En cuanto a sus **MERITOS DE GESTION ACADEMICA**, ha sido Coordinador de la Unidad Docente de Basurto de la Facultad de Medicina de la UPV/EHU, desde el 1 de Junio de 2004 hasta el 10 de Noviembre de 2009.

En la actualidad es Vicedecano de Áreas Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco / EHU, desde el 1 de Enero de 2009, y miembro de la Comisión Mixta del Hospital de Basurto para el desarrollo del “CONCIERTO ENTRE LA UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO Y OSAKIDETZA-SERVICIO VASCO DE SALUD, PARA LA UTILIZACIÓN DE LAS INSTITUCIONES SANITARIAS EN LA INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA UNIVERSITARIA”.

Así mismo, es Secretario de la Comisión de Nomenclator de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial, desde el año 2009 hasta la actualidad.

Su interés por aprender le ha llevado a realizar algunas ESTANCIAS EN EL EXTRANJERO, como las llevadas a cabo en el Departamento de ORL del Hospital Clínico Universitario Ludwig-Maximilians, Múnich, Alemania, en el año 1995;

en el Hospital de Canniesburn, Glasgow, Gran Bretaña, para el Estudio del Ganglio Centinela y valoración de la afectación metastásica ganglionar en los Tumores malignos de Cabeza y Cuello, en el mes de Marzo de 2003;

Y en el Audiotory Research and Audiology Laboratory en los Departamentos de Transtornos de la Comunicación y Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello de la Universidad de Iowa, USA, del 15 de junio al 20 de Julio de 2009.

Po último, como muestra que avala su categoría profesional y del reconocimiento de su actividad, Francisco Santaolalla es miembro de numerosa sociedades nacionales e internacionales, como la SOCIEDAD VASCA DE OTORRINOLARINGOLOGIA desde el año 1989,

la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y PATOLOGÍA CERVICO FACIAL con fecha 8 de Enero de 1990, la ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO con fecha 20 de Enero de 1999, OSASUNGOA EUSKALDUNTZEKO ERAKUNDEA desde el año 2002, ARO. THE ASSOCIATION FOR RESEARCH IN OTOLARYNGOLOGY desde el año 2009, EACR. THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH desde el año 2009, y SOCIÉTÉ INTERNATIONALE D'OTONEUROLOGIE / SIO con fecha octubre de 2009.

En cuanto al discurso de ingreso en ésta Real Academia del Dr. Santaolalla Montoya, éste es una puesta al día completa, profunda y didáctica de un aspecto tan importante como es el diagnóstico, el tratamiento, la evolución y el pronóstico del cáncer de cabeza y cuello.

Tal y como ha expuesto el nuevo académico, los tumores sólidos malignos de la cabeza y el cuello presentan una progresión gradual de sus metástasis linfáticas regionales desde el punto de vista anatómico. Sin embargo, tanto la opción de realizador un vaciamiento ganglionar selectivo a todos éstos pacientes como la actitud de “esperar y ver” tienen cada una sus inconvenientes y siguen siendo hoy en día controvertidas. Es por ello, que la aplicación de la técnica del estudio de Ganglio Centinela es sumamente interesante en el cáncer de cabeza y cuello.

Las investigaciones del Dr. Francisco Santaolalla pretenden a profundizar en el manejo de aquellas técnicas, como es el estudio del ganglio centinela mediante linfogammagrafía, que sin ser costosas ni invasivas, nos permitan establecer con fiabilidad y eficacia la afectación ganglionar tumoral en la patología oncológica más frecuente de cabeza y cuello. Es en este sentido, donde nuestro nuevo académico ha planteado si la detección del ganglio centinela mediante la linfografía prequirúrgica es una técnica segura, efectiva y menos costosa que el empleo de otras técnicas quirúrgicas más agresivas, como la linfadenectomía mediante la realización de un vaciamiento ganglionar cervical. Así, el estudio del Ganglio Centinela en la cirugía del cáncer de cabeza y cuello sería una técnica mínimamente invasiva que permite al otorrinolaringólogo identificar el primer o los primeros ganglios linfáticos de la cadena de drenaje

linfático de los tumores malignos, detectando a continuación la existencia, o no, de metástasis ganglionares subclínicas.

La técnica del estudio del Ganglio Centinela ofrecerá la posibilidad de una cirugía ganglionar cervical anatómicamente precisa basada en el patrón del drenaje linfático propio de cada paciente, que se ha demostrado que posee una elevada sensibilidad en la identificación de las metástasis ganglionares cervicales ocultas.

De este modo, el empleo de la técnica del estudio del Ganglio Centinela permitirá la selección de aquellos pacientes que precisan de la realización de una disección cervical, disminuyendo la morbilidad que ocasiona el sobretratamiento y mejorando, por tanto, su calidad de vida.

Es decir, gracias a éstas investigaciones:

1) se evitará la realización de prácticas quirúrgicas agresivas no exentas de la aparición de complicaciones (hemorragia y/o hematoma, infección, parálisis de pares craneales, necrosis cutánea, lesión accidental de estructuras vasculares principales, reflejo vagal, disminución de la flexibilidad del cuello, linfedema cervicofacial, linforragia, etc.) en pacientes que no las necesitan,

2) o no se obviarán en aquellos que si las precisan, y todo ello basándonos en un examen histopatológico que establece un diagnóstico en función de la realización de la técnica del estudio del Ganglio Centinela.

El desarrollo de esta técnica propiciaría un descenso de la morbilidad y mortalidad en nuestros pacientes. Al mismo tiempo, se produciría una disminución del tiempo quirúrgico y del tiempo de hospitalización, con una disminución de los costes económicos derivados de estos tratamientos. De este modo, se logrará un tratamiento menos agresivo para el paciente y menos costoso para nuestro sistema sanitario.

Y sirvan éstas últimas palabras para felicitar a Francisco Santaolalla Montoya por el honor que para él y para los suyos significa haber sido elegido como nuevo miembro de esta docta corporación y ocupar un sillón de tan prestigiosa institución, y también para felicitarse ésta Real Academia por poder contar entre sus dignos miembros con una personalidad medica brillante y comprometida con la asistencia, la docencia y la investigación como el Dr. Santaolalla.

He dicho