



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE LENGUA
MOVIL T1 y T2 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA:

DR. MIGUEL ANGEL RIOS TREJO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ANTONIO GÓMEZ PEDRAZA



CIUDAD DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	17
ANEXOS	18
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

Objetivo: Reportar la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología de la técnica de ganglio centinela (GC) en cáncer de lengua móvil temprano, así como su sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo.

Métodos: Se incluyeron pacientes con cáncer de lengua móvil T1 y T2 con cuello clínicamente negativo en un período comprendido entre Octubre 2012 y Junio 2016. Los pacientes fueron llevados a GC utilizando radiofármaco y colorante; además de la disección selectiva de cuello y resección del tumor primario. Las piezas fueron evaluadas histopatológicamente.

Resultados:

Se incluyeron un total de 41 pacientes, 18 hombres y 23 mujeres, Veinticinco pacientes fueron T1 y dieciséis T2. En el 100% la histología fue carcinoma epidermoide. Se identificaron 68 GC en 38 pacientes, 9 fueron positivos a macrometástasis y 2 a micrometástasis; con un promedio de 1.65 ganglios por paciente. Se observó una tasa de identificación del GC de 92.6%. El nivel III ipsilateral fue el más afectado (18) y posteriormente nivel II (15). Se realizaron un total de 39 disecciones de cuello ipsilateral y en 2 casos de forma bilateral, con un promedio de 24 ganglios por disección. El valor predictivo negativo fue de 78.7% con una especificidad del 89.2%. Al dividir por tamaño tumoral, en lesiones T1 el VPN fue del 94.4%

Conclusiones:

La realización de GC es una opción factible, reproducible y con un VPN aceptable principalmente en lesiones T1, con una baja tasa de complicaciones.

INTRODUCCIÓN

En el 2012 se presentaron 300 373 nuevos casos (2.1%) de cáncer de labio y cavidad oral, con 145 353 muertes (1.8%), con un franco predominio del género masculino. Notablemente una mayor incidencia en sureste de Asia y Europa. (1) En el Instituto Nacional de Cancerología se ha registrado una incidencia global específicamente de cáncer de lengua del 0.6% con 112 pacientes entre el año 2000 y el 2004, siendo mayores de 70 años el 32%. Sin embargo no tenemos datos actuales sobre la creciente incidencia en gente joven. (2)

Se ha observado un incremento en cáncer de lengua en mujeres jóvenes no asociado a tabaquismo ni alcohol (3,4,5,6), principalmente entre los 20 y 44 años de acuerdo al SEER. (7,8) Esto concuerda con los resultados del estudio del Consorcio de epidemiología Internacional de cáncer de cabeza y cuello en el cual se observó un predominio en menores de 45 años, así como una menor asociación de tabaco y alcohol en este grupo de edad (5).

A pesar de esto, el tabaco continúa siendo el principal factor de riesgo para cáncer de cavidad oral (9). En el meta-análisis de Gandini, et al. se observa un incremento del riesgo de 3.43 veces en fumadores (10), siendo dosis dependiente (11). El consumo intenso de alcohol (> 60 gramos al día o > 4 -7 bebidas a la semana) incrementa el riesgo de cáncer de cavidad oral entre 4.4 a 8.8 veces. (12) La combinación de tabaquismo y alcohol tiene un efecto sinérgico con un riesgo relativo de 15. (13,14,15)

Existen factores adicionales, como el microbioma oral (16,17) deficiencia de hierro, (18) el estado inmunológico (trasplantados y VIH), (19,20,21) exposición ambiental (solventes, madera) (22) y padecimientos hereditarios (Anemia de Fanconi y Síndrome de Bloom) (23,24,25) los cuales se han asociado en distinta proporción a un incremento en cáncer de cavidad oral.

Por el contrario, se han identificado factores protectores, como el consumo de frutas y verduras y baja ingesta de productos animales. Esto debido al efecto de los carotenoides, vitamina C y E, folatos, flavonoides, y licopeno. (26,27,28)

Existen múltiples estudios de imagen (USG, TAC, RM, PET) para determinar la afección al cuello; sin embargo son incapaces de determinar con exactitud la presencia de metástasis ocultas en cuello clínicamente negativo (cN0), (29,30,31,32) , la cual varía de 6 - 25% en lesiones T1 y de 20 - 32% en T2 (33). Entre los factores asociados a un mayor riesgo de enfermedad ganglionar oculta están el tamaño tumoral, grado, profundidad de invasión (> 4 mm), e invasión perineural o linfovascular (33).

El 40 – 50% de pacientes con carcinoma escamosos de cavidad oral se presentan en EC I y II, sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad ganglionar cervical. (34,35,36,37,38) Aun así el estándar de manejo ha sido la disección electiva del cuello (39), la cual se basa en el drenaje linfático de acuerdo en la ubicación del tumor primario, logrando resultados terapéuticos similares, pero con una menor morbilidad; no obstante un 80% de los pacientes no se benefician de dicho tratamiento. (40,41) Surge así el GC con la intención de evitar el sobretratamiento de estos pacientes.

Su importancia radica en que las metástasis ganglionares a cuello son el factor pronóstico más importante que afecta tanto supervivencia como tasas de recurrencia. (42,43,44,45,46)

Múltiples estudios indican que la biopsia de ganglio centinela (GC) estadifica con exactitud el cuello clínicamente negativo con un valor predictivo negativo (VPN) que varía entre 88 - 100%, (41,47,48,49,50,51) incluyendo el ACOSOG Z0360 con un VPN de 96%. (52,53) El metaanálisis de Thompson con 26 estudios reportó una sensibilidad de 95% y VPN de 96%. (54)

El objetivo del estudio es reportar la experiencia del ganglio centinela en el Instituto Nacional de Cancerología en pacientes con cáncer de lengua móvil en etapas tempranas, así como determinar su sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo.

JUSTIFICACIÓN

La realización de GC en cáncer de lengua móvil se sugiere en centros de referencia. Varios de ellos han reportado su experiencia con resultados satisfactorios. En el Instituto Nacional de Cancerología se realiza ésta técnica manteniéndose a la vanguardia en el manejo oncológico. La realización de este estudio nos permite conocer y difundir la experiencia del Instituto, y compararla con lo publicado en la literatura internacional.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Determinar la sensibilidad, especificidad y el VPN del ganglio centinela en pacientes con cáncer de lengua T1-T2 con cuello clínicamente negativo, atendidos en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo Octubre 2012 a Junio 2016.

Objetivos particulares.

Describir factores asociados a la detección y especificidad del GC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de cáncer de lengua móvil T1 – T2 con cuello clínicamente negativo atendidos en el servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido de octubre del 2012 a junio del 2016. Los criterios de inclusión fueron: un diagnóstico de cáncer de lengua móvil confirmado por histología, tamaño tumoral menor o igual a 4 cm y cuello clínicamente negativo. Los criterios de exclusión fueron: cirugía previa y tratamiento con radioterapia en el área de cabeza y cuello.

En todos los pacientes se realizó biopsia de ganglio centinela y disección selectiva de cuello niveles I, II y III, así como escisión del primario en el mismo tiempo quirúrgico. Se realizó linfocentellografía (LC) preoperatoria en todos los casos. Se inyectó 1 mCi de Renio marcado con tecnecio 99 en el departamento de medicina nuclear de forma perilesional, en 4 sitios diferentes utilizando jeringa de 1 ml con aguja de 25 gauge. Posteriormente se realizó LC con marcaje en piel del sitio de mayor concentración. El volumen del radiocoloide siempre fue el mismo independientemente del volumen tumoral. Posterior a la inyección del radiocoloide el paciente fue llevado a quirófano, donde bajo anestesia general y previa premedicación con hidrocortisona 100 mg IV, se aplicó 1 ml de azul patente perilesional en 4 cuadrantes.

Se realizó incisión sobre el sitio marcado preoperatoriamente y con el uso de gamasonda, se identificó y diseco el ganglio más activo, reportando el nivel ganglionar donde se localizó. Se resecaron los ganglios con mayor actividad con una cuenta mayor al 10% del ganglio más caliente. Se confirmó la radioactividad ex vivo mediante gamasonda. Todos los ganglios resecados fueron fijados en paraformaldehído y revisados en servicio de Patología.

Posteriormente se realizó la resección del tumor primario con estudio transoperatorio para verificar márgenes adecuados.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 22.0

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 41 pacientes, 18 hombres y 23 mujeres, con una edad promedio de 55.6 años (rango 27 – 84 años). Veinticinco pacientes fueron T1 y 16 un T2 con un predominio de lateralidad izquierda (60.9 %). El tamaño tumoral clínico promedio fue de 2.3 cm (rango 0.8 – 4 cm) y por patología de 2.26 cm (rango 0.5 – 6.9 cm) con 4 pacientes T3 en el reporte definitivo. En todos los pacientes la histología fue carcinoma epidermoide, de los cuales 4 (9.52%) fueron bien diferenciados, 31 (73.8%) moderadamente diferenciados, y 5 (11.9%) poco diferenciados (1 carcinoma in situ [2.3%]).

Se identificaron un total de 68 GC en 38 pacientes, con un promedio de 1.65 ganglios por paciente. De los GC obtenidos, 9 fueron positivos a macrometástasis y 2 a micrometástasis. En 3 pacientes el GC fue fallido, resultando una tasa de identificación del ganglio de 92.6%. El GC se identificó principalmente en el nivel III ipsilateral (18 GC) y posteriormente nivel II (15 GC). Solamente en un paciente se observó afección del nivel V. Se encontró GC contralateral en 4 pacientes.

Se realizaron un total de 39 disecciones de cuello ipsilateral, y en 2 casos de forma bilateral, con un promedio de 24 ganglios por disección. En el reporte final de patología 13 pacientes presentaron metástasis ganglionares en la disección, de los cuales 6 tuvieron GC positivo. En 3 pacientes el GC fue el único afectado, con el resto de la disección negativa. En 2 de 3 pacientes con GC fallido la disección fue positiva para metástasis.

Se obtuvo una sensibilidad de 46% y una especificidad del 89.2%, con un valor predictivo negativo de 78.1%. Al separar por tamaño tumoral, observamos para lesiones T1 un VPN del 94.4% a diferencia del 57% en T2.

En cuanto a complicaciones, éstas se presentaron en 8 pacientes (19.5%) tales como sangrado / hematoma (5), fístula (2) y alergia al colorante (1).

DISCUSIÓN

El drenaje linfático de cabeza y cuello, así como las metástasis han sido evaluadas en publicaciones previas. (55,56,57) La disección SOH es una disección electiva en la cual se resecan los ganglios submandibulares (I), yugulares superiores (II) y medios (III). Una disección SOH extendida incluye los yugulares inferiores (IV). Las metástasis saltonas se definen como metástasis al nivel IV sin afección de niveles I – III. (58). La mayoría de las metástasis ganglionares se localizan en los niveles I a III (52) y un 2% de afección a nivel IV.

Desde la validación del GC varios estudios multicentricos han reportado resultados prometedores. (51,59,60,61,62,63) Inicialmente se enfocaban hacia es aspecto técnico del GC, recientemente se han publicado resultados a largo plazo (64,65,66,67)

En el estudio multicentrico de Farmer, et al (68) en pacientes con cáncer de cavidad oral la LC visualizó ganglios en el 84%, con una sensibilidad del 41 – 63% y especificidad de 68 – 95%; sin embargo fue menor la detección en niveles II y III comparado con GC. Esto puede deberse a la retención de radiocoloide en el sitio primario ocasionando destello o brillo de la imagen que impide la detección de GC cercano al primario.

Una localización poco frecuente como niveles IV y V puede deberse a que el radiocoloide no simula por completo el comportamiento de las células tumorales; a la diferencia del tamaño (0.1 – 1 micrometros Tc y de 10 – 30 micrometros de las células). Por otra parte al momento de la LC el sistema linfático está —atado” de radiocoloide, lo cual satura el primer relevo ganglionar y permite el flujo más allá del GC. Conjuntamente esta saturación permite o abre linfáticos alternos. A diferencia de las células tumorales, las cuales permanecen o son atrapadas en los ganglios, aumentando la probabilidad de metástasis en el primer relevo ganglionar.

En cuanto al drenaje bilateral observado, puede asociarse a actividad de bajo nivel transitoria que es eliminado al momento de la medición intraoperatoria por gamasonda. Aun no se determina si este drenaje es significativo.

La tasa de falsos negativos fue mayor a la reportada previamente (17%). (39,49,52) El estudio multicentrico de Ross reportó una tasa de falsos negativo de 7.1% en cáncer de cavidad oral y orofaringe. (69) Los falsos negativos pueden deberse a varios mecanismos, incluyendo: inyección del radionúclido, obscurecimiento del GC por la intensidad de la señal del primario, y obstrucción linfática por el tumor, resultando en una redirección del flujo linfático; o bien a errores técnicos que conduzcan a la no detección del GC en cirugía. (70,71,72) Este riesgo debe disminuirse mediante la imagen y una palpación intraoperatoria cuidadosa.

El estudio holandés reporto resultados oncológicos similares en SLE, supervivencia enfermedad específica, SG y tasa de control de cuello entre GC positivo y negativo. (65). En el estudio de Civantos, et al (52) de 140 pacientes con cáncer de cavidad oral con lengua móvil como sitio primario en 68%, se detectó que 21/41 el GC fue el único positivo. La tasa de falso negativo en lengua fue de 10% y hasta 25% en piso boca. El GC fue más predictivo para lesiones T1. El VPN fue de 96%; sin embargo alcanza el 100% para lesiones T1 y al ser realizada por cirujanos más experimentados.

En nuestra revisión se presentó afección únicamente del GC en 3/9 pacientes. A pesar del bajo VPN general (78%), al hacer el subanálisis por tamaño tumoral, observamos que para lesiones T1 la sensibilidad y especificidad fue del 80 y 85% respectivamente, con un VPN del 94.4%. En contraparte para lesiones T2 el VPN fue del 57% con una sensibilidad y especificidad del 25 y 100% respectivamente.

A diferencia de la mayoría de los estudios, el realizado por Chung, et al, (73) exclusivamente en pacientes con cáncer de lengua T1 y T2 se realizó una fase de validación (biopsia de GC y DEC simultánea) y posteriormente una fase de aplicación (DSC de acuerdo al resultado del GC). Se identificaron 6 GC positivos llevados a DSC, sin evidencia de metástasis ganglionares. La tasa de detección de GC fue 100% localizado principalmente en nivel II (58%) y nivel III (25.5%). La tasa de metástasis oculta fue del 19.6%. El periodo libre de recurrencia fue de 2 a 8 meses.

Se ha mencionado al PET-CT como una opción para evaluar las metástasis cervicales, sin embargo aun con su uso la tasa de metástasis ocultas varia de 25 – 28.5%. (74,75).) Por lo cual no afecta la selección de pacientes para GC.

En cuanto a las complicaciones, a pesar de la menor morbilidad de una disección selectiva en comparación a la disección radical, aun se presenta disfunción del hombro, dolor, cambios en contorno, y paresia del labio inferior, con repercusión en la calidad de vida. (76,77,78) Existe una curva de aprendizaje en la técnica del GC, cuya sensibilidad mejora posterior a 20 casos. (79 Al comparar el GC con la DEC, el GC presenta menor dolor y menor limitación en la abducción del brazo estadísticamente significativa. Sin embargo, no todos los síntomas se asocian a daño nervioso, puede existir capsulitis o alteración muscular (80)). La disección cervical se asoció a mayor formación de hematoma y comunicación orocervical.

Otro punto importante no siempre evaluado, es el aspecto económico de los procedimientos. (81) El costo de manejo del cáncer de cabeza y cuello es solo superado por pulmón y ovario, (82) siendo en EC III y IV el doble de la enfermedad temprana. (83) Respecto a este tópico tres estudios evaluaron el costo-efectividad con resultados favorables para el GC. (84, 85,86) Se observó que la resección del primario más DEC con reconstrucción con colgajo libre sin radioterapia para EC II, es 1.95 – 3.2 veces más caro que la EC I sin adyuvancia, y 2.7 a 5.3 si requiere

QT/RT. Únicamente cuando la proporción de GC es mayor al 50%, hace que el costo de GC sea mayor a la cirugía tradicional.

Un punto a destacar de este estudio es que únicamente pacientes con cáncer de lengua móvil fueron incluidos, a diferencia de estudios previos que incluyen cavidad oral y/o de orofaringe. Esto tiene relevancia, ya que la biología tumoral y el drenaje linfático pueden variar de acuerdo a cada sitio.

En conclusión, la realización de GC es una opción factible, reproducible y con un VPN aceptable principalmente en lesiones T1, con una baja tasa de complicaciones. Es importante cada centro desarrolle su experiencia y confirme la reproducibilidad y exactitud de la biopsia de GC.

No cabe duda que el desarrollo de tecnologías mejorara la aplicación de GC tales como PET preoperatorio, la estadificación biológica de la biopsia del sitio primario, radionúclidos más ávidos por los ganglios linfáticos, agentes de contraste inyectables detectables por USG y reacción en cadena de polimerasa transcriptasa reversa intraoperatoria para el análisis del GC. (87,88,89,90,91,92)

CONCLUSIONES

El cáncer de lengua es una patología que aunque relativamente poco frecuente, ha mostrado un incremento en su incidencia sobre todo en pacientes jóvenes.

Actualmente no existe ningún estudio de imagen que nos permita identificar las metástasis ocultas a nivel cervical las cuales se presentan hasta en un 30%.

La realización de DEC muestra afección únicamente en el 20% con un sobret ratamiento en el porcentaje restante. Es por ello que el GC se muestra como una opción de manejo en cáncer de lengua móvil etapas tempranas con un adecuado VPN principalmente en lesiones T1, con una baja tasa de complicaciones.

ANEXOS

TABLA 1: Características demográficas y del tumor primario

	n= 41
EDAD	55.6 (27 – 84 AÑOS)
GÉNERO	
MASCULINO	18
FEMENINO	23
TAMAÑO TUMORAL	
T1	25
T2	16
TT CLINICO	2.3 (0.8 – 4 CM)
TT PATOLÓGICO	2.26 (0.5 – 6.9 CM)
GRADO	
BIEN	4
MODERADAMENTE	31
POCO	5
IN SITU	1

TABLA 2: Características de GC y DSC

GC TOTAL	68
GC (+)	11
MACROMETASTASIS	9
MICROMETASTASIS	2
LOCALIZACION	
I	4
II	15
III	18
IV	4
V	1
DSC	
IPSILATERAL	39
VSLATERAL	2
BILATERAL	2
DSC (+)	13
GC (+)	6
GC (-)	7

TABLA 3: Sensibilidad, especificidad y VPN por T

	GLOBAL	T1	T2
SENSIBILIDAD	46	80	25
ESPECIFICIDAD	89.2	85	100
VPN	78.1	94.4	57

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Rizo Ríos P, Sierra Colindres MI, Vázquez Piñon G. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000 – 2004. *Cancerología*. 2007; 2: 203-287
- 3.- Muller S, Pan Y, Li R, Chi AC. Changing trends in oral squamous cell carcinoma with particular reference to Young patients: 1971-2006. The Emory University experience. *Head Neck Pathol*. 2008;2: 60-66.
- 4.- Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young White women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol*. 2011;29:1488-1494.
- 5.- Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol*. 2015;44:169-185.
- 6.- Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma—An Update. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:401-421
- 7.- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). SEER*Stat Database: Incidence- SEER 18 Registries Research Data 1 Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, November 2014 submission (2000-2012) <Katrina/Rita Population Adjustment> [released April 2015, based on the November 2014 submission.]. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch; 2014.
- 8.- Surveillance Research Program, National Cancer Institute. SEER*Stat software, version 8.2.1. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2013. seer.cancer.gov/seerstat. Accessed June 3, 2015
- 9.- International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. List of Classifications by Cancer Site. monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php. Accessed June 3, 2015

- 10.- Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122:155-164
11. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk in Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Volume 83. Lyon, France: IARC Press; 2004
- 12.- International Agency for Research on Cancer (IARC). Section 2.2. Cancer of the oral cavity and pharynx. In: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, eds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol Consumption and Ethyl-carbamate. Volume 96. Lyon, France: IARC Press; 2010:237-329
- 13.- Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol*. 2011;47:725-731.
- 14.- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:541-550.
- 15.- Petti S, Mohd M, Scully C. Revisiting the association between alcohol drinking and oral cancer in nonsmoking and betel quid non-chewing individuals. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:e1-e6
- 16.- Wang L, Ganly I. The oral microbiome and oral cancer. *Clin Lab Med*. 2014;34: 711-719.
- 17.- Hooper SJ, Wilson MJ, Crean SJ. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head Neck*. 2009;31:1228-1239
- 18.- Richie JP Jr, Kleinman W, Marina P, Abraham P, Wynder EL, Muscat JE. Blood iron, glutathione, and micronutrient levels and the risk of oral cancer. *Nutr Cancer*. 2008; 60:474-482

- 19.- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a metaanalysis. *Lancet*. 2007;370:59-67.
- 20.- van Leeuwen MT, Grulich AE, McDonald SP, et al. Immunosuppression and other risk factors for lip cancer after kidney transplantation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:561-569.
- 21.- Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit. *Am J Transplant*. 2010;10:1889-1896
- 22.- Riechelmann H. [Occupational exposure and cancer of the oral cavity and pharynx]. *Laryngorhinootologie*. 2002;81:573-579
- 23.- Wong WM, Parvathaneni U, Jewell PD, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in a patient with Fanconi anemia treated with radiotherapy and concurrent cetuximab: a case report and review of the literature. *Head Neck*. 2013;35:E292-E298.
- 24.- Alter BP, Giri N, Savage SA, Quint WG, de Koning MN, Schiffman M. Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2013;133:1513-1515.
- 25.- Berkower AS, Biller HF. Head and neck cancer associated with Bloom's syndrome. *Laryngoscope*. 1988; 98:746-748
- 26.- Bravi F, Bosetti C, Filomeno M, et al. Foods, nutrients and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2013;109: 2904-2910.
- 27.- Edefonti V, Hashibe M, Ambrogi F, et al. Nutrient-based dietary patterns and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Ann Oncol*. 2012;23:1869-1880.
- 28.- Chuang SC, Jenab M, Heck JE, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control*. 2012;23: 69-88

- 29.- Rottey S, Petrovic M, Bauters W, Mervillie K, Vanherreweghe E, Bonte K, et al. Evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: a comparative study between palpation, ultrasonography, ultrasound-guided fine needle aspiration cytology and computed tomography. *Acta Clin Belg* 2006;61:236–41.
- 30.- Matsubara R, Kawano S, Chikui T, Kiyosue T, Goto Y, Hirano M, et al. Clinical significance of combined assessment of the maximum standardized uptake value of F-18 FDG PET with nodal size in the diagnosis of cervical lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma. *Acad Radiol* 2012;19:708–17.
- 31.- Hornstra MT, Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS. Predictive factors for failure to identify sentinel nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2008;30:858–62.
- 32.- Ebrahimi A, Ashford BG, Clark JR. Improved survival with elective neck dissection in thick early-stage oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2012;34:709–16
- 33.- Monroe MM, Gross ND. Evidence-based practice: management of the clinical node-negative neck in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012; 45:1181-1193
- 34.- National Comprehensive Care Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers, Version 1.2016.
- 35.- Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945-1952.
- 36.- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1937-1944
- 37.- Tankéré F1, Camproux A, Barry B. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope.* 2000; 110(12): 2061-5

- 38.- Pitman KT, Johnson JT, Myers EN. Effectiveness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 123(9): 917-22
- 39.- Pezier T1, Nixon IJ, Gurney B. Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma--a prospective case series. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(11): 3528-33
- 40.- Bradley PJ, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Woolgar JA, Strojan P, et al. Neck treatment and shoulder morbidity: still a challenge. *Head Neck* 2011;33:1060–7.
- 41.- Govers TM, Hannink G, Merks MA, Takes RP, Rovers MM. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49:726–32
- 42.- Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994;168:494–8.
- 43.- Pillsbury 3rd HC, Clark M. A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope* 1997;107:1294–315.
- 44.- Clayman GL, Frank DK. Selective neck dissection of anatomically appropriate levels is as efficacious as modified radical neck dissection for elective treatment of the clinically negative neck in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:348–52.
- 45.- Dias FL, Kligerman J, Matos de Sa G, Arcuri RA, Freitas EQ, Farias T, et al. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:23–9.
- 46.- Capote A, Escorial V, Munoz-Guerra MF, Rodriguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma—does it influence recurrence and survival? *Head Neck* 2007;29:3–11.
- 47.- Chaturvedi P, Datta S, Arya S, et al. Prospective study of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology and sentinel node biopsy in the staging of clinically negative T1

and T2 oral cancer [published online ahead of print May 31, 2014]. *Head Neck*. doi: 10.1002/hed.23787.

48.- Flach GB, Bloemena E, Klop WM, et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1-T2 staged oral cancer: the Dutch multicenter trial. *Oral Oncol*. 2014;50: 1020-1024.

49.- Den Toom IJ, Heuveling DA, Flach GB, et al. Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer: the VU University Medical Center experience. *Head Neck*. 2015; 37:573-578.

50.- Melkane AE, Mamelle G, Wycisk G, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: a 10-year experience. *Laryngoscope*. 2012; 122:1782-1788.

51.- 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; 91:2077-2083

52.- 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 multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1395-1400.

53.- Farmer RW, McCall L, Civantos FJ. Lymphatic Drainage Patterns in Oral Squamous Cell Carcinoma: Findings of the ACOSOG Z0360 (Alliance) Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 ; 152(4): 673–677

54.- Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 2115–22.

55.- 55 Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*. 1990; 160:405–409.

56.- Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer*. 1990; 66:109–113.

57.- Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*. 1972; 29:1446–1449

- 58.- Hernando J, Villarreal P, Alvarez-Marcos F. Comparison of related complications: sentinel node biopsy versus elective neck dissection. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 43(11): 1307-12
- 59.- Dunne AA, Kulkens C, Ramaswamy A, Folz BJ, Brandt D, Lippert BM, et al. Value of sentinel lymphonodectomy in head and neck cancer patients without evidence of lymphogenic metastatic disease. *Auris Nasus Larynx* 2001;28:339–44.
- 60.- 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.
- 61.- Barzan L, Sulfaro S, Alberti F, Politi D, Marus W, Pin M, 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;111:794–8.
- 62.- Pitman KT, Johnson JT, Brown ML, Myers EN. Sentinel lymph node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002;112:2101–13.
- 63.- Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, Bessent RG, et al. The first international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol* 2002;9:406–10).
- 64.- Dequanter D, Shahla M, Paulus P, Lothaire P. Long term results of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2013;6:799–802.
- 65.- Flach GB, Bloemena E, Klop WM, van Es RJ, Schepman KP, Hoekstra OS, et al. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1–T2 staged oral cancer: the Dutch multicenter trial. *Oral Oncol* 2014;50:1020–4.
- 66.- Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Robertson AG, Thompson R, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2459–64
- 67.- Broglie MA, Haerle SK, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Occult metastases detected by sentinel node biopsy in patients with early oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: impact on survival. *Head Neck* 2013;35:660–6).

- 68.- Farmer RW, McCall L, Civantos FJ. Lymphatic Drainage Patterns in Oral Squamous Cell Carcinoma: Findings of the ACOSOG Z0360 (Alliance) Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 ; 152(4): 673–677
- 69.- Ross GL, Soutar DS, MacDonald G, et al: Sentinel node biopsy in head and neck cancer: Preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 11:690-696, 2004
- 70.- Civantos FJ, Gomez C, Duque C, et al: Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: Correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck* 25:1-9, 2003
- 71.- Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: Contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 112:1-15, 2006
- 72.- Koch WM, Choti MA, Civelek AC, et al: Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:445-459, 1998
- 73.- Chung MK, Lee GJ, Choi N. Comparative study of sentinel lymph node biopsy in clinically N0 oral tongue squamous cell carcinoma: Long-term oncologic outcomes between validation and application phases. *Oral Oncology.* 2015; 51: 914–920
- 74.- van den Brekel MW, van der Waal I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996; 106: 987–91
- 75.- Muyllé K, Castaigne C, Flamen P: 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomographic imaging: Recent developments in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 17:249-253, 2005
- 76.- Chepeha DB, Taylor RJ, Chepeha JC, et al: Functional assessment using constant's shoulder scale after modified radical and selective neck dissection. *Head Neck* 24:432-436, 2002
- 77.- Kuntz AL, Weymuller EA Jr: Impact of neck dissection on quality of life. *Laryngoscope* 109: 1334-1338, 1999

- 78- Rogers SN, Ferlito A, Pelliteri PK, et al: Quality of life following neck dissections. *Acta Otolaryngologica* 124:231-236, 2004
- 79,. Hernando J, Villarreal P, Alvarez-Marcos F. Comparison of related complications: sentinel node biopsy versus elective neck dissection. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 43(11): 1307-12
- 80.- Dilber M1, Kasapoglu F, Erisen L. The relationship between shoulder pain and damage to the cervical plexus following neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007; 264(11): 1333-8
- 81.- van der Linden N1, Flach GB2, de Bree R. Cost-utility of sentinel lymph node biopsy in cT1-T2N0 oral cancer. *Oral Oncol.* 2016; 53: 20-6
- 82.- Lang K1, Menzin J, Earle CC The economic cost of squamous cell cancer of the head and neck: findings from linked SEER-Medicare data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(11): 1269-75
- 83.- Speight PM, Palmer S, Moles DR. The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care. *Health Technol Assess.* 2006; 10(14): 1-144
- 84.- Kosuda S1, Kusano S, Kohno N. Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129(10): 1105-9
- 85.- O`CONNOR R, Pezier T, Schilling C. The relative cost of sentinel lymph node biopsy in early oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013; 41(8): 721-7)
- 86.- Govers TM1, Takes RP, Baris Karakullukcu M. Management of the N0 neck in early stage oral squamous cell cancer: a modeling study of the cost-effectiveness. *Oral Oncol.* 2013; 49(8):771-7)
- 87.- Yamazaki Y, Saitoh M, Notani K, et al: Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med* 22:177-184, 2008

88.- Chung CH, Parker JS, Ely K, et al: Gene expression profiles identify epithelial-to-mesenchymal transition and activation of nuclear factor- κ B

signaling as characteristics of a high-risk head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 66:8210-8218, 2006

89.- Ellner SJ, Hoh CK, Vera DR, et al: Dose-dependent biodistribution of [(99m)Tc]DTPA-mannosyl-dextran for breast cancer sentinel lymph node mapping. *Nucl Med Biol* 30:805-810, 2003

90.- Curry JM, Grindle CR, Merton DA, et al: Lymphoscintigraphic sentinel node biopsy of the supraglottis in a swine model. *Otolaryngol Head Neck Surg* 139:798-804, 2008

91.- Ferris RL, Xi L, Raja S, et al: Molecular staging of cervical lymph nodes in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 65:2147-2156, 2005

92.- Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, et al: Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. *Br J Cancer* 87:711-715, 2002)