



Universidad Central de Venezuela
Facultad de Medicina
Coordinación de Estudios de Postgrado
Programa de Especialización en Cirugía Oncológica
Servicio Oncológico Hospitalario- Instituto Venezolano de los Seguros Sociales

**CARCINOMA DE LENGUA MÓVIL PRECOZ: PROFUNDIDAD DE INVASIÓN
Y GROSOR TUMORAL COMO FACTORES DE METÁSTASIS GANGLIONAR
OCULTA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Cirugía
Oncológica

José Miguel Núñez Villegas

Tutor: Esteban Agustín Garriga García.



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **JOSÉ MIGUEL NÚÑEZ VILLEGAS**, cédula de identidad 19.673.228, bajo el título **“CARCINOMA DE LENGUA MÓVIL PRECOZ: PROFUNDIDAD DE INVASIÓN Y GROSOR TUMORAL COMO FACTORES DE METÁSTASIS GANGLIONAR OCULTA”**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA-SOH-IVSS**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 08 de diciembre de 2022 a las 9:00 am, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en el Auditorio Piso 6 del Servicio Oncológico Hospitalario- Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumple lo establecido en las Normas para la presentación del Trabajo Especial de Grado

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 08 días del mes de diciembre del año 2022, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Esteban Agustín Garriga García.

Dra. Jessica Salazar/ C.I. 14.892.614
Servicio Oncológico Hospitalario- IVSS
Jurado

Dra. María Dos Santos / C.I. 12.761.746
Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti
Jurado

Dr. Esteban Agustín Garriga García
C.I. 5.533.714
Servicio Oncológico Hospitalario- IVSS
Tutor

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Esteban Agustín Garriga García, portador de la Cédula de identidad N° 5.533.714, tutor del trabajo: **CARCINOMA DE LENGUA MÓVIL PRECOZ: PROFUNDIDAD DE INVASIÓN Y GROSOR TUMORAL COMO FACTORES DE METÁSTASIS GANGLIONAR OCULTA**, realizado por el estudiante: José Miguel Núñez Villegas C.I: 19.673.228.

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Dr. Esteban Agustín Garriga García

En Caracas, a los 09 días del mes de diciembre de 2022.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, José Miguel Núñez Villegas, autor del trabajo o tesis, CARCINOMA DE LENGUA MÓVIL PRECOZ: PROFUNDIDAD DE INVASIÓN Y GROSOR TUMORAL COMO FACTORES DE METÁSTASIS GANGLIONAR OCULTA

Presentado para optar: al título de especialista en Cirugía Oncológica.

Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Si autorizo</i>
<input type="checkbox"/>	<i>Autorizo después de 1 año</i>
<input type="checkbox"/>	<i>No autorizo</i>
<input type="checkbox"/>	<i>Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo</i>
<i>Indique:</i>	

Firma de autor

José Miguel Núñez

José Miguel Núñez Villegas

C.I. N° 19.673.228

e-mail: jmiguelnv808@maill.com

En Caracas, a los 8 días del mes de diciembre de 2022.

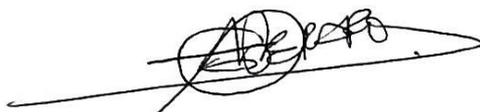
Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible



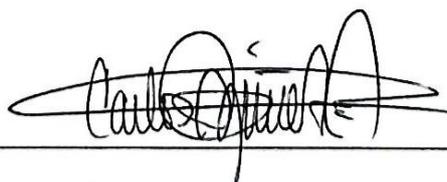
Esteban Agustín Garriga García, C.I. 5.533.714. E-mail garrigaea@gmail.com

Tutor



Franco Calderaro Di Ruggiero, C.I. 4.277.991. E-mail francocalderarod@hotmail.com

Director del curso de postgrado de Cirugía Oncológica



Carlos Núñez Zapata, C.I. 11.983.525. E-mail nunezzapata@yahoo.com

Coordinador del curso de postgrado de Cirugía Oncológica

ÍNDICE DE CONTENIDO INFORME FINAL

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	13
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES	23
RECOMENDACIONES	24
REFERENCIAS	25
ANEXOS	30

CARCINOMA DE LENGUA MÓVIL PRECOZ: PROFUNDIDAD DE INVASIÓN Y GROSOR TUMORAL COMO FACTORES DE METÁSTASIS GANGLIONAR OCULTA

José Miguel Núñez Villegas, C.I. 19.673.228, sexo: masculino, E-mail: jmiguelnv808@gmail.com. Telf: 0424-8112534. Dirección: Servicio Oncológico Hospitalario- IVSS. El Cementerio, Caracas. Especialización en Cirugía Oncológica.

Tutor: **Esteban Agustín Garriga García**, C.I., sexo: masculino, E-mail: garrigaea@gmail.com. Telf: 0424-1132440. Dirección: Servicio Oncológico Hospitalario- IVSS. El Cementerio, Caracas. Especialista en Cirugía Oncológica.

RESUMEN

Objetivo general: evaluar la profundidad de invasión y el grosor tumoral en el carcinoma escamoso de lengua móvil precoz como factores de riesgo de metástasis ganglionar oculta cervical. **Métodos:** esta es una investigación de tipo retrospectiva, descriptiva y transversal. Se revisaron todas las historias de pacientes con carcinoma de células escamosas de lengua móvil, seleccionándose de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, a los individuos con estadio temprano (T1-2 N0 M0) del Servicio de Cabeza y Cuello, del SOH-IVSS, en el periodo comprendido entre enero 2017 a enero 2022. Se recolectó la información en un formulario y se estudiaron las variables: género, edad, metástasis ganglionar oculta, profundidad de invasión y grosor tumoral. Los datos se transcribieron en el programa estadístico SPSS versión 24.0, analizándose y estableciéndose conclusiones. **Resultados:** el grupo etario más común fue el de 60-90 años (65 %), con una media de edad de $62,8 \pm 11,9$ años; el género femenino fue el más frecuente afectado (75 %). El DOI y el grosor tumoral se asocian significadamente con el riesgo de MT ganglionar oculta, pero con puntos de corte diferentes a otras literaturas, mayor a 9,5 mm y mayor de 12 mm respectivamente. **Conclusiones:** el DOI y el grosor influyen en el riesgo de MT ganglionar oculta, pero con valores superiores a los establecidos internacionalmente, por lo que, a pesar de asociación entre las variables, se recomienda la disección electiva cervical, hasta que sean validados estos resultados con una muestra mayor.

PALABRAS CLAVE: metástasis ganglionar oculta, profundidad de invasión, grosor tumoral.

ABSTRACT

EARLY MOBILE TONGUE CARCINOMA: DEPTH OF INVASION AND TUMOR THICKNESS AS FACTORS OF OCCULT NODE METASTASIS

General objective: to evaluate the depth of invasion and tumor thickness in early mobile tongue squamous cell carcinoma as risk factors for occult cervical lymph node metastasis.

Methods: this is a retrospective, descriptive and cross-sectional study. All the records of patients with mobile tongue squamous cell carcinoma were reviewed, selecting individuals with early stage (T1-2 N0 M0) from the Head and Neck Service of the SOH- IVSS, in the period from January 2017 to January 2022. The information was collected in a form and the variables were studied: gender, age, occult lymph node metastasis, depth of invasion, and tumor thickness. The data was transcribed in the statistical program SPSS version 24.0, analyzed and conclusions were established. **Results:** the most common age group was 60-90 years (65 %), with a mean age of 62.8 ± 11.9 years; the female gender was the most frequently affected (75 %). DOI and tumor thickness are significantly associated with the risk of occult nodal TM, but with different cut-off points than other literatures, greater than 9.5 mm and greater than 12 mm, respectively. **Conclusions:** DOI and thickness influence the risk of occult lymph node TM, but with values higher than those established internationally, therefore, despite the association between the variables, elective neck dissection is recommended until these results are validated. with a larger sample.

KEY WORDS: occult lymph node metastasis, depth of invasion, tumor thickness.

INTRODUCCIÓN

La lengua oral o móvil forma parte de la cavidad oral, a diferencia de la base de la lengua que corresponde a la orofaringe. La lengua constituye la localización más frecuente de los carcinomas de cavidad oral, siendo el de células escamosas el tipo histológico más común. ⁽¹⁾ Se presenta generalmente entre la 5 a 6ta década de la vida y en el sexo masculino. ⁽²⁾

Los principales factores de riesgo son el hábito tabáquico y el alcohol, también se asocia a la exposición a agentes tóxicos e irritantes, la higiene oral deficiente, lesiones premalignas como leucoplasias y eritroplasias, además también se ha vinculado con infección por el virus del papiloma humano (VPH). ⁽³⁾

Suele localizarse en los bordes laterales y en el tercio medio de la lengua, siendo el dolor uno de los síntomas más comunes, convirtiéndose en la expresión de infiltración profunda del tumor; macroscópicamente puede ser una lesión exofítica o endofítica, ulcerada o no. ⁽⁴⁾

El sistema TNM brinda la clasificación de los carcinomas basados en el tamaño tumoral (T), infiltración ganglionar (N) y metástasis a distancia (M), por lo que tomando en cuenta estos parámetros se define al carcinoma precoz o temprano de lengua móvil, como una lesión T1-T2, N0, M0, es decir menor o igual a 4 cm de tamaño, sin ganglios linfáticos patológicos ni enfermedad a distancia. ⁽⁵⁾ Para esto, es esencial una adecuada evaluación preoperatoria del tumor y de la región ganglionar cervical, a través del examen físico y de estudios de imagen, como la ecografía, tomografía o resonancia magnética.

La cirugía es el tratamiento preferido para estos casos, ⁽⁶⁾ con manejo del tumor primario mediante una resección amplia, glossectomía parcial o una hemiglossectomía con márgenes de aproximadamente 1 a 1,5 cm. ⁽⁷⁾ Por lo general, en las etapas tempranas pueden abordarse por vía transoral, ya que el tejido afectado crece y se desarrolla en la mucosa de la lengua o dentro de los músculos intrínsecos, y por lo tanto, pueden resecarse radicalmente sin necesidad de un acceso extraoral. ⁽⁸⁾

El factor pronóstico más importante en el cáncer de cabeza y cuello es el status ganglionar, siendo un predictor de recurrencia y supervivencia. El riesgo de infiltración ganglionar oculta de los carcinomas de células escamosas de lengua oral en etapa temprana, oscila entre el 27 % al 40 % y generalmente en los niveles ganglionares cervicales I al III. ⁽¹⁾ Sin embargo, no hay células tumorales en los tejidos linfáticos cervicales en algunos

pacientes, por lo que existe controversia en la selección de la estrategia para el tratamiento regional. ⁽⁹⁾

La disección del cuello es obligatoria si el riesgo de metástasis ganglionar es superior al 20 %, por lo que la disección electiva puede ser apropiada en tales casos. A pesar de esto, algunos autores plantean que esta disección en etapa temprana es un tratamiento excesivo, conduciendo a mayor morbilidad y costos económicos. ⁽¹⁰⁾ Lo que plantea más desafíos debido a la alta incidencia de diseminación extracapsular en pacientes tratados con resección primaria del tumor y dejando el cuello para "esperar y observar".

Se han descrito factores anatomopatológicos que pueden estar asociados al riesgo de metástasis ganglionar oculta, como el grosor tumoral (tumor *thickness*, TT por sus siglas en inglés) y más recientemente la profundidad de invasión (*depth of invasión*, DOI por sus siglas en inglés). Incluso en la clasificación TNM actual de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) en su octava edición, la profundidad de invasión (DOI) se ha incorporado a la categoría T del carcinoma de células escamosas de cavidad oral y ha demostrado ser un factor importante en la redefinición del sistema de estadificación. ⁽¹¹⁾

Planteamiento y delimitación del problema

El manejo del cuello con ganglios negativos en pacientes con cáncer de lengua precoz sigue siendo un tema complejo y debatido. Algunos autores recomiendan realizar disección electiva del cuello o radioterapia o biopsia de ganglio centinela, ⁽¹²⁾ mientras que otros favorecen la política de "esperar y observar" en tales casos, ⁽¹³⁾ aunque esto requiere un gran cumplimiento por parte del paciente y una gran experiencia del médico para identificar metástasis de manera temprana. ⁽¹⁴⁾ Sin embargo, pueden ocurrir recurrencias cervicales después de la extirpación del tumor primario debido a metástasis ocultas no tratadas, lo que da como resultado opciones de terapia de rescate deficientes y una menor supervivencia en esos casos. ⁽¹⁵⁾

Existen factores que pueden predecir el riesgo de metástasis cervical, de allí que se plantee el siguiente problema de investigación: profundidad de invasión y grosor tumoral como factores de metástasis ganglionar oculta, en pacientes con carcinoma de lengua móvil precoz, del Servicio de Cabeza y Cuello en el Servicio Oncológico Hospitalario- Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS), para el periodo comprendido entre enero 2017 a enero 2022.

Justificación e importancia

Debido a que la presencia de metástasis ganglionar se considera el factor pronóstico más importante, la determinación del estado de los ganglios cervicales es esencial para la planificación del tratamiento adyuvante. A pesar del desarrollo de los estudios de imagen, como el ultrasonido, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-CT), una proporción considerable de metástasis ganglionares permanece desapercibida, identificándose solo en el estudio histopatológico de la disección cervical; a esto se le conoce como metástasis oculta. ⁽¹⁶⁾

Aunque los ganglios linfáticos cervicales suelen ser ganglios negativos en las primeras etapas (T1-T2) del carcinoma de células escamosas de lengua, estos pueden albergar metástasis ganglionares ocultas. ⁽¹⁷⁾

La relación de la profundidad de invasión y grosor tumoral, con la positividad de las adenopatías cervicales en los carcinomas de células escamosas de lengua, se basa en que, con el incremento en los valores de estos parámetros, el tumor se aproxima a los vasos sanguíneos y linfáticos de mayor calibre situados en la profundidad del tejido, condicionando a una mayor capacidad de diseminación linfática y hematológica. ⁽¹⁶⁾

Algunas literaturas como la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), lo emplean en la recomendación para la disección electiva del cuello, evitando algunos pacientes su morbilidad. Por lo que la inclusión del DOI en la estadificación patológica del cáncer de cavidad oral en la octava edición del AJCC publicada en 2017, se ha convertido en un elemento de informe obligatorio de patología y que se agrupa en 3 categorías, A: 1-5 mm, B: 6-10 mm y C: > 10 mm.

Antecedentes

Liu, B. *et al*, en su evaluación retrospectivo de 145 pacientes con carcinoma de células escamosas de lengua oral temprano, demostraron que el DOI ($p = 0,00036$) y el grosor tumoral ($p = 0,0001$) están altamente correlacionados con la enfermedad ganglionar oculta y entre sí. Los puntos de corte que mejor predijeron la MT regional fueron 4,5 mm para DOI y 8 mm para el grosor. No encontraron diferencias en la utilidad de uno sobre otro y

concluyeron que estos parámetros están altamente correlacionados con el riesgo de infiltración linfática, pero tenían diferentes puntos de corte para su predicción. ⁽¹⁸⁾

Salama, A. *et al*, estudiaron a 293 pacientes con el objetivo de comparar los efectos pronósticos de DOI y el TT, encontrando en el análisis de regresión logística univariable que la metástasis ganglionar confirmada por patología se asoció significativamente con las siguientes características patológicas: grosor tumoral, DOI, invasión linfovascular, invasión perineural. En la regresión logística multivariable, se mostró que tanto grosor tumoral como DOI se asociaron de forma independiente con el riesgo de metástasis ganglionar. Además, observaron que el estadio pT usando DOI y el estadio pT usando grosor, se desempeñaron de manera idéntica en la predicción del riesgo de enfermedad regional. ⁽¹⁹⁾

Algunos autores han afirmado un rendimiento superior del DOI sobre el TT. Arora, A. *et al*, realizaron un estudio con 336 pacientes con ca escamoso de cavidad oral, encontrando que 92 (27,38 %) presentaron MT ganglionar oculta y observaron que la principal variable independiente para predecir metástasis en los ganglios linfáticos fue la profundidad de la invasión (p=0,003), posteriormente en orden descendente, el patrón de invasión (p=0,007), la invasión perineural (p=0,014), el grado de diferenciación (p=0,028), invasión linfovascular (p = 0,038), respuesta linfoide (p = 0,037) y gemación tumoral (p= 0,039). ⁽²⁰⁾

Se han descrito diferentes puntos de referencia para el DOI, en los años ochenta los tumores con una profundidad de invasión de 2 mm o menos, tenían un mejor pronóstico y que podían beneficiarse de no realizar disección electiva de cuello como parte del tratamiento, debido el bajo riesgo de metástasis regionales subclínicas; posteriormente ese este valor fue aumentando. ⁽²¹⁾

Faisal, M. *et al*, evaluaron a 179 pacientes, agrupándolos en las tres categorías de DOI de la AJCC en su octava edición, grupo A: 1-5 mm (35 %), grupo B: 6-10 mm (47 %) y grupo C: > 10 mm (18 %). El riesgo de MT ganglionar para el grupo A fue de 23 %, en el grupo B de 34 %, en cambio en el grupo C de 53 % respectivamente. Concluyeron que la profundidad de más de 5 mm se asocia con un riesgo significativamente mayor de metástasis linfática, sugiriéndolo como el valor umbral para guiar la disección electiva o no. ⁽²²⁾

En cambio, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), emplea un DOI superior a 4 mm como parámetro en la recomendación para la disección cervical. ⁽²³⁾

Otsuru, M. *et al*, identificaron a 1234 pacientes con ca de lengua temprano y observaron que la disección cervical electiva es beneficiosa en el cáncer de lengua precoz en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, sin embargo, recomiendan que la disección debe realizarse preferiblemente en pacientes con una profundidad tumoral de 4 a 5 mm o más, por la alta tasa de metástasis en los ganglios linfáticos. Pero este trabajo solo incluyó a 131 pacientes para disección y a 1103 pacientes en observación. ⁽²⁴⁾

Tam, S. *et al*, en su estudio de 212 individuos, encontraron enfermedad ganglionar oculta en 55 pacientes (26 %). El DOI de 7,25 mm fue el punto de referencia más predictivo. ⁽²⁵⁾

Orabona, G. *et al*, identificaron retrospectivamente a 127 pacientes con carcinoma de lengua precoz, tratados con resección local, con o sin disección cervical. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en lo que respecta al seguimiento medio ($p = 0,2$), la tasa de recaídas ($p = 0,3$) y el tiempo de supervivencia sin recaídas ($p = 0,2$). En tumores T1 con profundidad de infiltración ≤ 4 mm, o de bajo grado (G1-G2), la estrategia de "espera vigilante" para las metástasis cervicales es adecuada, dada la baja tasa de recurrencia regional (15 %) y la alta supervivencia global (100 %). En cambio, las lesiones T2, con profundidad de infiltración ≥ 4 mm o de alto grado (G3), se asocian a mayor recurrencias regionales y menor supervivencia global, por lo que se prefiere realizar la disección cervical electiva en esos casos. ⁽¹³⁾

Tarsitano, A. *et al*, en su trabajo retrospectivo sobre 67 pacientes con Ca lingual en estadios iniciales, encontraron que en los pacientes a los que se le realizó disección cervical electiva, la media de DOI en el grupo N0 fue de 2,4 mm mientras que en el N+ fue de 5,5 milímetros. El 61 % de la muestra tuvo una profundidad tumoral mayor de 4 mm, dato estadísticamente significativo en relación con el riesgo de presentar adenopatías positivas. ⁽²⁶⁾

Martínez, G. *et al*, incluyeron en su trabajo a 69 pacientes con Ca de lengua temprano, encontrando que los tumores con una profundidad de invasión menor de 3 mm presentan una tasa de cuellos positivos del 16 % mientras que los que sitúan entre 3 y 7 mm es del 38 % y los que la tienen mayor de 7 mm es del 68 %. ^(27,28)

O-charoenrat, *et al*. analizan la relación del DOI con el desarrollo de adenopatías cervicales patológicas. Refieren una tasa de metástasis cervicales ocultas de un 40 %, apreciando que cuando el espesor tumoral era mayor de 5 mm las posibilidades de tener un cuello positivo eran del 64 % y cuando era menor a 5 mm eran del 16 %. ⁽²⁹⁾

Logathan, P. *et al.* analizaron la importancia de la DOI en 81 pacientes tratados de estadios iniciales de Ca escamoso lingual. Estos autores refieren que la incidencia de adenopatías cervicales positivas fue del 16% cuando la DOI fue inferior a 5 mm y del 57 % cuando fue superior. ⁽³⁰⁾

Nathanson, A. *et al.* en su estudio multicéntrico en Suecia acerca de los factores pronósticos en los ca escamosos de lengua, Cuando analizaron las recidivas y la tasa de supervivencia apreciaron, con diferencias significativas, que cuando el espesor tumoral era mayor de 10 mm la tasa de recidiva se duplicaba y la supervivencia bajaba de un 87 % a un 52 %. Concluyen que la DOI es el factor predisponente más importante para la recidiva cervical, recomendando la disección electiva cuando supere los 10 mm de profundidad. ⁽³¹⁾

Si bien la profundidad de invasión es un predictor de metástasis ganglionar en el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral y puede facilitar la decisión de realizar o no una disección de cuello electiva, la mayoría de los pacientes no cuentan con una información confiable al respecto, ya que la biopsia incisional inicial, solo tiene intención diagnóstica y a esto se añade la posibilidad de biopsiar puntos donde el tumor no alcance su máxima profundidad. Por lo que algunos autores plantean más bien usar corte congelado de la pieza definitiva, determinando así mejor el DOI para dirigir el tratamiento regional.

En un estudio prospectivo de Moe, J. *et al.* con 30 pacientes, se investigó la determinación precisa del DOI en muestras congeladas intraoperatorias de carcinoma de células escamosas T1N0, mostrando una precisión del 96.8 %, una sensibilidad del 90.9 %, una especificidad del 100 %, un valor predictivo positivo del 100 % y un valor predictivo negativo del 95.2 %, convirtiéndolo en una herramienta confiable en la selección de pacientes para disección electiva de cuello en etapa temprana, según la profundidad de invasión evaluada intraoperatoriamente. ⁽³²⁾

Gutiérrez, A. en su estudio comparativo de DOI según la 7ma y 8va edición, también empleo corte congelado para determinar la profundidad de invasión, encontrando que no hubo diferencias significativas en el DOI en la muestra congelada y el definitivo ($p = 0,68$); recomendando su uso en la toma de decisiones para la disección cervical electiva. ⁽³³⁾

A pesar de existir abundante bibliografía que relaciona el DOI con la posibilidad de desarrollo de adenopatías cervicales, también hay trabajos que no encuentran asociación entre ellos. Morton, R. *et al.* ⁽³⁴⁾ estudiaron una serie de 26 pacientes diagnosticados con Ca

escamoso de lengua, con lesiones de hasta 3 cm de diámetro máximo, sin encontrar significación estadística para DOI y la presencia de enfermedad ganglionar.

Gluckman, J. *et al.* ⁽³⁵⁾ analizan una muestra de 43 pacientes con lesiones T1 de lengua y piso de boca, clasificando los tumores en agresivos o no agresivos en función de la presencia de enfermedad ganglionar tras la intervención quirúrgica o de la aparición de recidivas loco-regionales. Tampoco evidenciaron relación entre DOI y el desarrollo de la enfermedad cervical.

También es importante considerar que independientemente del tratamiento regional puede existir metástasis en salto, presentándose recurrencias ganglionares, que en el cáncer de lengua en etapa temprana son poco frecuentes, reportándose del 0 % al 5,5 %, sobre todo en el nivel IV.

Marco teórico

La metástasis ganglionar oculta, se define como la identificación de infiltración ganglionar en la evaluación histopatológica de la disección cervical, en un cuello clínicamente y por imagen negativo. ⁽¹⁶⁾

Aunque los ganglios linfáticos cervicales suelen ser ganglios negativos en las primeras etapas (T1-T2) del carcinoma de células escamosas lengua, aun así, estos carcinomas de etapa precoz pueden albergar metástasis ganglionares ocultas en las que la incidencia se ha informado de manera diversa entre 20 % a 30 %. ⁽¹⁷⁾

En un metaanálisis de 19 estudios, que incluyó un total de 1567 casos, se determinó que la media de metástasis oculta en los ganglios cervicales en ca escamoso oral precoz fue del 24,4 %. ⁽³⁶⁾Franceschi, D. *et al.* informaron una incidencia del 31 % de metástasis ganglionares ocultas en el cuello clínicamente N0 para el cáncer de lengua oral temprano y un 35 % de metástasis ganglionares cervicales en el seguimiento de pacientes con lesiones T1 o T2 que no se sometieron a cirugía electiva. ⁽³⁷⁾

Varios autores han sugerido el DOI y el grosor tumoral, como factores anatomopatológicos para predecir esta metástasis ganglionar oculta. Sin embargo, antes de la introducción de la octava edición, muchos estudios han usado el término de grosor tumoral y profundidad de invasión indistintamente y la mayoría de los artículos no incluía una definición clara de ninguno de los parámetros. En la séptima edición de la AJCC se indicó que el grosor tumoral, es aquel que se mide desde la superficie del carcinoma de células escamosas invasivo para

un tumor endofítico o exofítico hasta el punto más profundo de invasión, pero esta variable no se incluyó en la estadificación pT. ⁽³⁸⁾

Por el contrario, la actual octava edición proporciona la definición del término profundidad de invasión (DOI) y lo incluye como variable para la estadificación T. DOI se describe como la medida desde el horizonte de la membrana basal de la mucosa adyacente no afectada perpendicularmente al punto más profundo de invasión tumoral. ⁽¹¹⁾

A pesar de la aclaratoria en las definiciones sigue existiendo dudas, incluso una encuesta reciente de 159 cirujanos mostró que el 18 % de los participantes de la encuesta definen DOI y grosor tumoral de la misma manera. Por lo que la determinación inequívoca de DOI puede ser un desafío en la práctica clínica. ⁽³⁹⁾

Se han descrito una serie de obstáculos a la hora de medir el grosor tumoral y el DOI. En cuanto al grosor y las lesiones ulceradas, se han proporcionado dos definiciones diferentes, medirlo desde la superficie de la extensión más lateral del tumor hasta el punto más profundo de invasión y el otro desde la base de la úlcera hasta el punto más profundo de invasión. No obstante, la AJCC no indicó cuál de los 2 métodos era el preferible. ⁽¹⁹⁾

Por el contrario, se han documentado una serie de desafíos al evaluar DOI, predominantemente como resultado de trazar una línea recta horizontal imaginaria que está al nivel de la membrana basal, relacionada con la mucosa escamosa intacta más cercana. En primer lugar, la mucosa de la lengua oral es curva (convexa) en lugar de una línea recta, por lo que en tumores grandes (con una dimensión mayor de > 2 cm), la línea recta imaginaria para conectar la membrana basal de la mucosa normal adyacente desde ambos lados del tumor resulta en una subestimación significativa de la profundidad real de la invasión dada la naturaleza convexa de la superficie lingual.

En segundo lugar, para el DOI se usa la mucosa normal adyacente como referencia, pero puede presentarse que en el bloque tumoral con el punto más profundo de invasión no contenga ninguna mucosa normal, especialmente para tumores grandes. Esta situación se relaciona con márgenes de resección quirúrgicos periféricos positivos en un extremo o limitación del tamaño del tejido durante su procesamiento. Un bloque de parafina contiene como máximo una sección de tejido de ≤ 2 cm de tamaño, como resultado, un tumor grande a menudo se secciona durante el procesamiento y la tinción.

En tercer lugar, la mucosa de la lengua oral contiene papilas y pueden mostrar cambios hiperplásicos, como resultado, la red puede alargarse notablemente hasta una extensión de 1 a 2 mm. En tal situación, el DOI medido desde el final de la red según la definición de la octava edición de la AJCC, descartó de 1 a 2 mm de carcinoma invasivo que existía entre el límite superior y el límite inferior de la membrana basal de la red. ⁽⁴⁰⁾

Por último, en una lesión exofítica/polipoide con invasión evidente de la lámina propia o del músculo esquelético, el DOI puede resultar en una medida de 0. En este escenario particular, el grosor tumoral es obviamente una medida más precisa para reflejar la naturaleza invasiva de la lesión. ⁽¹⁹⁾

Recientemente, Kukreja, P. *et al.* informaron los desafíos que enfrentan los patólogos al medir el DOI utilizando la definición de la octava edición de la AJCC. Los autores afirmaron que el DOI no se pudo medir en 52 de 95 tumores (55 %) en su estudio debido a una variedad de razones, la más frecuente fue la presencia de mucosa adyacente a un solo lado del tumor limitando la evaluación. Además, encontraron que el 55 % (52/95) de la cohorte del estudio tenían DOI y grosor tumoral idénticos. ⁽⁴⁰⁾

Pentenero, *et al.*, realizaron un metaanálisis de 22 estudios de ca de lengua precoz, concluyendo que es difícil sacar conclusiones en este tema, debido a la disparidad de criterios a la hora de medir la DOI. Este hecho puede justificar que haya trabajos que pongan el punto de corte de la DOI, como parámetro de riesgo para el desarrollo de adenopatías patológicas, en 1,5 mm y otros en 10 milímetros. ⁽⁴¹⁾

Estos datos sugieren que el grosor tumoral en comparación con DOI, es una medida más simple y consistente; ya que no requiere identificación de mucosa normal adyacente ni dibujo de un horizonte imaginario.

Sin embargo, la decisión de incluir DOI en lugar del grosor en el estadio pT de la AJCC, se basó en gran medida en el estudio retrospectivo multicéntrico de Ebrahimi, A. *et al.*, en donde se evaluaron a 3149 pacientes con carcinoma oral de células escamosas tratados con intención curativa mediante cirugía ± terapia adyuvante en 11 instituciones, con una mediana de seguimiento de 40 meses. ⁽¹⁷⁾ El DOI se asoció significativamente con la supervivencia específica de la enfermedad ($p < 0,001$), no demostró heterogeneidad en el pronóstico

institucional y resultó en un mejor ajuste del modelo en comparación con la categoría T sola ($p < 0,001$).

Objetivo general

Evaluar la profundidad de invasión y el grosor tumoral, como factores de riesgo de metástasis ganglionar oculta, en pacientes con carcinoma de lengua móvil precoz, del Servicio de Cabeza y Cuello en el Servicio Oncológico Hospitalario- Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS), para el periodo comprendido entre enero 2017 a enero 2022.

Objetivos específicos

- Determinar la distribución según género y edad de los pacientes con carcinoma de lengua oral en estadio temprano del SOH-IVSS.
- Especificar la tasa de metástasis ganglionar oculta en la población evaluada.
- Identificar la asociación de la profundidad de invasión tumoral con el riesgo de metástasis ganglionar oculta en los individuos estudiados entre enero 2017 a enero 2022.
- Establecer la correlación del grosor tumoral con la infiltración ganglionar oculta en los pacientes con carcinoma de lengua móvil precoz del Servicio de Cabeza y Cuello en el SOH-IVSS.

Aspectos éticos

En el presente estudio, se considerará como basamento ético la declaración de Helsinki perteneciente a la Asociación Médica Mundial ⁽⁴²⁾, en cuanto a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial realizada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y revisada en Tokio de 2004.

En esta investigación se garantizará el respeto a los principios fundamentales de la bioética a través de la firma del consentimiento informado por cada uno de los pacientes que formarán parte del mismo, garantizando su derecho a la autonomía. Por ser un estudio retrospectivo, se solicitó permiso de los directivos del Hospital para la revisión de las historias, los datos serán presentados como un todo estadístico y no como información individual.

MÉTODOS

Tipo de estudio

La siguiente investigación es de tipo retrospectiva, descriptiva y transversal.

Población y muestra

La población estuvo conformada por todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas de lengua móvil en el del Servicio Oncológico Hospitalario- Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS), en el lapso comprendido entre enero 2017 a enero 2022. La muestra correspondió a 20 individuos con estadio precoz de carcinoma de lengua móvil, a los que se le realizó disección electiva cervical por el Servicio de Cabeza y Cuello.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de lengua móvil de histología células escamosas del Servicio de Cabeza y Cuello en el SOH-IVSS.
- Sujetos con estadio temprano T1-2 N0 M0.
- Individuos mayores o igual a 18 años.
- Pacientes sometidos a disección selectiva del cuello (Nivel I al III).

Criterios de exclusión

- Individuos que recibieron tratamiento regional diferente a la disección electiva.
- Pacientes que no firmen consentimiento informado para autorizar su participación en el estudio.

Procedimientos

Previo permiso de la Dirección del Hospital SOH-IVSS, se revisaron todas las historias de pacientes con carcinoma de células escamosas de lengua móvil, seleccionándose de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, a los individuos con estadio precoz (T1-2 N0 M0) sometidos a disección cervical electiva (del nivel I al III) por el Servicio de Cabeza y Cuello, en el periodo comprendido entre enero 2017 a enero 2022. Se recolectó la información mediante la aplicación de un formulario previamente diseñado, luego se creó una base de datos en Microsoft Excel ®. Se tomaron en cuenta las siguientes variables: género, edad, metástasis ganglionar oculta, profundidad de invasión y grosor tumoral. Se analizarán los datos obtenidos y se establecerán conclusiones.

Tratamiento estadístico adecuado

Para el tratamiento estadístico se utilizaron los programas Microsoft Excel® versión 2019 y SPSS® versión 24.0. Se realizaron dos análisis, el primero de ellos de carácter descriptivo y univariante, en el que se calcularon los estadísticos de tendencia central y dispersión [media y desviación estándar], además de las frecuencias absolutas y relativas para las variables de tipo categóricas.

El segundo corresponde a estadística inferencial, al comparar los valores obtenidos entre los grupos de pacientes con metástasis o no, a través de la prueba de t de Student para variables continuas y prueba de Chi² para variables categóricas.

Como método de clasificación, se determinó el valor de profundidad y grosor tumoral entre pacientes con o sin metástasis ganglionar oculta, mediante una curva ROC, utilizando el área bajo una curva de características operativas (ABC) del receptor. El ABC puede variar de 0,5 a 1,0, con valores más altos que indican capacidad de predicción mejorada o discriminación mejorada y se seleccionó el mejor punto de corte para esta clasificación.

Adicionalmente, se evaluó a la profundidad y grosor tumoral en términos de su sensibilidad y especificidad, VPP (valor predictivo positivo) y VPN (valor predictivo negativo) y exactitud, para la predicción de la aparición de metástasis. En todos los casos se consideraron valores estadísticamente significativos al obtener una $p < 0,05$, con un 95 % de confianza.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos humanos

La Investigación será realizada por el autor, con ayuda del personal de historias médicas los cuales facilitarán la historia clínica de los sujetos a estudiar.

Materiales

Para realizar la investigación, se necesitarán hojas blancas, lapiceros y computador personal de la investigadora donde los datos obtenidos serán transcritos, almacenados y analizados.

RESULTADOS

Una vez recolectados y analizados los datos, obtuvimos una muestra final conformada por 20 pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas de lengua móvil precoz, tratados en el Servicio Oncológico Hospitalario- Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS), en el lapso comprendido entre enero 2017 a enero 2022, quienes cumplieron con todos los criterios de inclusión de la investigación.

La tabla 1, recoge las características generales de este grupo de estudio, el cual se encuentra conformado por pacientes con edades comprendidas entre 40 y 90 años (media $62,8 \pm 11,9$ años); los cuales, en su mayoría corresponden al rango de 60 a 90 años (65 %) y pertenecen al género femenino (75 %).

En la figura 1, se presenta la distribución de los pacientes según la presencia de metástasis ganglionar oculta, estableciéndose en un 25 % de prevalencia.

La figura 2, presenta los valores de tendencia central y dispersión para la profundidad de invasión tumoral (DOI) y grosor tumoral (TT). Como se puede observar, se encontró que la mediana en aquellos pacientes que presentan metástasis ganglionar oculta es superior (profundidad = 12,0 mm; y grosor = 14,0 mm), a aquellos que no la presentaron, con medianas inferiores (profundidad = 3,0 mm; y grosor = 5,0 mm). Diferencia que resultó ser estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Con el fin de identificar el riesgo de MT linfática oculta, según la profundidad de invasión y el grosor tumoral, se realizó un análisis de Característica Operativa del Receptor o curvas ROC.

La figura 3, muestra la curva ROC de la profundidad de invasión tumoral (DOI) y grosor tumoral para predecir infiltración ganglionar oculta. Se encontró que el área bajo la curva (ABC) para el DOI fue de 0,780 (IC 95 % = 0,542 – 1,000) y no presentó una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,067$). Por otra parte, el ABC para el grosor tumoral fue de 0,820 (IC 95 % = 0,616- 1,000) que sí resultó ser estadísticamente significativo ($p = 0,036$).

Tomando en consideración los resultados obtenidos del ABC del DOI se asignó el punto de corte de 9,5mm, el cual tiene la mejor relación entre la sensibilidad y especificidad por lo que se creó una nueva variable que divide al grupo de estudio en menor o igual a 9,5 mm y mayor a 9,5mm. De igual manera, para el caso de grosor tumoral arrojó 12mm como punto de corte lo que permite diferenciarlo en 2 categorías, depende si es menor o igual a 12mm o mayor a 12 mm.

De esta manera, con ambas variables agrupadas en 2 categorías, se procedió a comparar los resultados a través de la prueba Chi² (tabla 2) y de esta forma establecer el grado de asociación.

En la tabla 2, se observa que tanto la profundidad de invasión tumoral como el grosor presentaron resultados estadísticamente significativos ($p=0,005$), debido a que el 80 % de los pacientes con metástasis ganglionar oculta presentaron un DOI y grosor tumoral superior a 9,5 mm y 12 mm respectivamente. Al analizar la probabilidad de ocurrencia Odds ratio (OR) de la metástasis, se evidenció que aquellos pacientes con un DOI > 9,5 mm, así como un grosor tumoral > 12 mm presentan 26 veces más posibilidades de presentar metástasis ganglionar en comparación con aquellos pacientes que tienen valores inferiores de ambos indicadores (IC 95 % = 1.8 a 367.7; $p = 0,016$).

De forma adicional, se comparó la presencia de MT con la clasificación tradicional del DOI en 3 categorías (Tabla 2), encontrándose que no hubo una asociación estadísticamente significativa entre esta clasificación y la presencia de metástasis, por lo que la clasificación en dos categorías con diferentes puntos de corte, si resultó ser mejor predictor.

Finalmente, se calcularon las pruebas de evaluación diagnóstica para los parámetros estudiados (tabla 3). Como era de esperar, los valores de DOI en 2 categorías y grosor tumoral, fueron idénticos, ya que ambos predijeron una respuesta similar y son independientes entre sí. Se encontró que, para esta muestra estudiada, la sensibilidad o probabilidad de que los valores de DOI o grosor tumoral estén elevados cuando el paciente presenta MT ganglionar oculta fue del 80,0 %; mientras que la probabilidad de que estos valores se encuentren por debajo cuando el paciente no presenta metástasis ganglionar (especificidad), fue del 86,7 %. El DOI en 3 categorías presentó una sensibilidad menor de 60 % y una especificidad de 86,7 %.

Por otro lado, se calcularon los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN). Se denota que la probabilidad de metástasis ganglionar oculta al tener un resultado elevado de DOI y grosor en 2 categorías es del 66,7 %, siendo inferior al aplicar la clasificación de DOI tradicional, con 60 %. Mientras que el VPN o la probabilidad de no tener metástasis ganglionar, cuando los valores son inferiores, fue de 92,9 % para las dos categorías y 86,7 % para las 3 categorías de DOI. La exactitud en general se ubicó en 85 % vs 80 %, dejando en claro buenos valores predictivos para las dos categorías, con significancia estadística.

DISCUSIÓN

El carcinoma de lengua móvil constituye la localización más frecuente en la cavidad oral, siendo el de células escamosas el tipo histológico más común. ⁽¹⁾ En base a la clasificación TNM, podemos definir un carcinoma precoz o temprano de lengua, como una lesión T1-T2, N0, M0, es decir menor o igual a 4 cm de tamaño, sin ganglios linfáticos patológicos ni enfermedad a distancia. ⁽⁵⁾

En nuestro estudio evaluamos a pacientes con carcinoma de lengua móvil precoz, del Servicio de Cabeza y Cuello en el Servicio Oncológico Hospitalario- Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS), en el periodo comprendido entre enero 2017 a enero 2022. La muestra final estuvo constituida por 20 pacientes, con edades que variaron de 40 a 90 años, los cuales, en su mayoría se encontraron en el grupo de 60 a 90 años (65 %) y con una media de edad de $62,8 \pm 11,9$ años, lo que se relaciona con la literatura que reporta mayor incidencia en la sexta década de la vida. ⁽²⁾

Generalmente esta entidad se manifiesta en el sexo masculino, sin embargo, encontramos que el género femenino fue el comúnmente afectado en este estudio con 75 % (15 pacientes), lo que se puede explicar por el aumento creciente del hábito tabáquico (principal factor de riesgo) en las mujeres de nuestro medio y por acudir a consulta de manera temprana ante los signos y síntomas de la enfermedad, en comparación con los hombres.

El factor pronóstico más importante en el cáncer de cabeza y cuello es la metástasis ganglionar, siendo un predictor de recurrencia y supervivencia. ⁽¹⁾ A pesar del desarrollo de los estudios de imagen, como el ultrasonido, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-CT), una proporción considerable de metástasis ganglionares permanece desapercibida, identificándose solo en el estudio histopatológico de la disección cervical; a esto se le conoce como metástasis oculta. ⁽¹⁵⁾

Aunque los ganglios linfáticos cervicales suelen ser ganglios negativos en las primeras etapas (T1-T2) del carcinoma de células escamosas lengua, estos pueden albergar enfermedad oculta. ⁽¹⁶⁾ En la presenta investigación la tasa de MT oculta fue de 25 % (5 pacientes). Esto se asocia con los hallazgos de Arora, A. *et al*, ⁽²⁰⁾ con una tasa del 27,38 % y con la de Tam, S. *et al*, ⁽²⁵⁾ que resultó en un 26 % en su estudio. No se relaciona con lo obtenido por O-charoenrat, *et al*. con MT ganglionar del 40 % en estadios tempranos.

El manejo del cuello con ganglios negativos en pacientes con cáncer de lengua precoz sigue siendo un tema complejo y controvertido. Algunos autores recomiendan realizar disección electiva del cuello o radioterapia o biopsia de ganglio centinela, ⁽¹²⁾ mientras que otros favorecen la política de "esperar y observar" en tales casos, ⁽¹³⁾ aunque esto requiere un gran cumplimiento por parte del paciente y una gran experiencia del médico para identificar metástasis de manera temprana. ⁽¹⁴⁾

Algunos autores indican que la disección del cuello es obligatoria si el riesgo de metástasis en los ganglios es superior al 20 %, por lo que entonces la disección electiva puede ser apropiada en tales casos de Ca de lengua temprano. A pesar de esto, la disección cervical, puede ser en estos casos un tratamiento excesivo, conduciendo a mayor morbilidad y costos económicos. ⁽¹⁰⁾ Lo que plantea más desafíos debido a la alta incidencia de diseminación extracapsular en pacientes tratados con resección del tumor primario y dejando el cuello para "esperar y observar".

Se han descrito factores anatomopatológicos que pueden predecir el riesgo de metástasis ganglionar oculta, como el grosor tumoral (tumor *thickness*, TT por sus siglas en inglés) y la profundidad de invasión (*depth of invasión*, DOI por sus siglas en inglés). ⁽¹¹⁾

De allí se planteó el siguiente problema de investigación: profundidad de invasión y grosor tumoral como factores de metástasis ganglionar oculta, en pacientes con carcinoma de lengua móvil precoz, del Servicio de Cabeza y Cuello en el SOH-IVSS, para el periodo comprendido entre enero 2017 a enero 2022.

Al evaluar el DOI y el grosor tumoral, encontramos que la mediana para el DOI y grosor tumoral, en aquellos pacientes que presentan MT oculta fue superior (profundidad = 12,0 mm; y grosor = 14,0 mm), con respecto a los que no la presentaron, (profundidad = 3,0 mm; y grosor = 5,0 mm); diferencia que resultó ser estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Con el fin de identificar el riesgo de infiltración linfática cervical en estos pacientes, según la profundidad de invasión tumoral (DOI) y el grosor tumoral, se realizó un análisis de Característica Operativa del Receptor o curvas ROC, encontrando que el área bajo la curva (ABC) para el DOI fue de 0,780 (IC 95 % = 0,542 – 1,000) y para el grosor tumoral fue de 0.820 (IC 95 % = 0,616- 1,000). Esto indica que tanto el DOI como el grosor tumoral se relacionaron con la probabilidad de ocurrencia de MT ganglionar, sin embargo, no

presentó una diferencia estadísticamente significativa para el DOI con una $p = 0,067$, pero si para el grosor, $p = 0,036$.

Tomando en consideración los resultados obtenidos del ABC del DOI se tomó el punto de corte de 9,5 mm, el cual tiene la mejor relación entre la sensibilidad y especificidad por lo cual se creó una nueva variable que divide al grupo de estudio en menor o igual a 9,5 mm y mayor a 9,5 mm. De igual manera, para el caso de grosor tumoral se seleccionó 12 mm como punto de corte lo que permite diferenciar 2 categorías, menor o igual a 12mm y mayor a 12 mm. La mayoría de los pacientes con MT ganglionar oculta (80 %) presentaron DOI y grosor tumoral elevados, con más de 9.5 mm y 12 mm respectivamente.

De esta manera, con ambas variables agrupadas en 2 categorías, se procedió a comparar los resultados de ambas escalas a través de la prueba Chi^2 y de esta forma establecer el grado de asociación, observando que tanto la profundidad de invasión tumoral como el grosor tumoral presentaron resultados estadísticamente significativos ($p=0,005$). También al analizar la probabilidad de ocurrencia Odds ratio (OR) de la metástasis, se evidenció que aquellos pacientes con un DOI $> 9,5$ mm, así como un grosor tumoral > 12 mm tenían 26 veces más posibilidades de presentar metástasis en comparación con aquellos pacientes que obtuvieron valores inferiores de ambos indicadores (IC 95 % = 1.8 a 367.7; $p = 0,016$).

Estos datos se relacionan con los obtenidos por Arora, A. *et al*,⁽²⁰⁾ en donde observaron que la profundidad de invasión (DOI), es una variable independiente para predecir metástasis en los ganglios linfáticos cervicales, con significancia estadística ($p=0,003$).

También está asociado con el trabajo realizado por Liu, B. *et al*,⁽¹⁸⁾ en el que tanto el DOI ($p = 0,00036$) como el grosor tumoral ($p = 0,0001$) están altamente correlacionados con la enfermedad ganglionar y entre sí, sin embargo no se correlaciona con los puntos de corte para predecir enfermedad ganglionar, con 4,5 mm para DOI y 8 mm para el grosor, concluyendo que estos parámetros están altamente correlacionados con el riesgo de enfermedad ganglionar, pero tenían diferentes puntos de referencia para la predicción.

No se relaciona, con el punto de referencia establecido por Otsuru, M. *et al*⁽²⁴⁾ de 4 a 5 mm para el DOI. Y tampoco con el indicado por Tam, S. *et al*,⁽²⁵⁾ de 7,25 mm de profundidad de invasión tumoral.

La que explica la relación del DOI y grosor tumoral con la positividad de las adenopatías cervicales, en los carcinomas de células escamosas de lengua, es que con el incremento de los mismo, el tumor se aproxima a los vasos sanguíneos y linfáticos de mayor calibre situados en la profundidad del tejido, lo que a su vez, condiciona a una mayor capacidad de diseminación linfática y hematógica.

En base a esta asociación, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) emplea un DOI superior a 4 mm como parámetro en la recomendación para la disección electiva cervical, ⁽²⁰⁾ por el mayor riesgo de enfermedad ganglionar. Pero en nuestro caso, el valor de DOI para sugerir tal recomendación fue mayor a 9,5 mm ya que se vinculó con más probabilidad de infiltración linfática. Se si vínculo con los resultados Nathanson, A. *et al.* donde se tomo como punto de corte 10 mm.

La AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), agrupó el DOI en tres categorías, A: 1-5 mm, B: 6-10 mm y C: > 10 mm. ⁽¹¹⁾ En nuestra investigación se comparó la presencia de metástasis oculta con esta escala de clasificación, encontrando que el 60 % de los pacientes con MT ganglionar (3 pacientes), tenía un DOI > 10 mm, pero sin asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, la división en dos categorías establecida en nuestro trabajo ($\leq 9,5$ mm y $> 9,5$ mm) según las curvas ROC, si resultó ser mejor predictor.

Cuando se evaluó la sensibilidad y especificidad del DOI en 2 categorías, se encontraron valores elevados, de 80 % y 86,7 % respectivamente, además presentaron VPP y VPN de 66,7 y 92,9 %, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,005$). En cambio, para el DOI de 3 categorías la sensibilidad y especificidad fue del 60 y 86,7 %; con valores predictivos positivo de 60 % y negativos de 86,7 %, pero significancia estadística ($p = 0,076$).

En base a la determinación del DOI intraoperatoriamente, algunos autores sugieren la indicación o no de disección cervical. Moe, J. et al. En un estudio prospectivo con 30 pacientes, evaluaron la determinación precisa de DOI en muestras congeladas intraoperatorias de carcinoma de células escamosas T1N0, mostrando una precisión del 96.8 %, una sensibilidad del 90.9 %, una especificidad del 100 %, un valor predictivo positivo del 100 % y un valor predictivo negativo del 95.2 %, convirtiéndolo en una herramienta confiable en la selección de pacientes para disección electiva de cuello en etapa temprana según la profundidad de invasión. ⁽³²⁾

Los resultados obtenidos en este estudio, nos indican que el DOI y el grosor tumoral se asocian con el riesgo de MT ganglionar oculta, pero que los puntos de corte difieren con los descrito en la literatura.

CONCLUSIONES

Una vez descritos y analizados los resultados del estudio, basado en la evaluación de la profundidad de invasión y del grosor tumoral, como factores de riesgo de metástasis ganglionar oculta, en pacientes con carcinoma de lengua móvil precoz, del Servicio de Cabeza y Cuello en el Servicio Oncológico Hospitalario- Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS), para el periodo comprendido entre enero 2017 a enero 2022, se concluye lo siguiente:

- La media de edad fue de $62,8 \pm 11,9$ años.
- El genero más frecuente en el estudio, fue el femenino con el 75 %.
- La tasa de metástasis ganglionar oculta, en los pacientes estudiados con diagnóstico Ca. escamoso de lengua móvil precoz (T1-T2 N0 M0), resulto del 25 %.
- La profundidad de invasión tumoral (DOI) y el grosor tumoral se relacionan con el riesgo de metástasis ganglionar oculta en nuestra investigación, pero con puntos de corte diferentes a los establecidos internacionalmente.
- El valor de referencia del DOI que se asoció a mayor riesgo de infiltración ganglionar cervical fue el mayor de 9.5 mm y para el grosor tumoral, el superior de 12 mm.
- La clasificación de dos categorías del DOI tiene mayor sensibilidad y valor predictivo que la división en 3 categorías tradicional de la AJCC.

RECOMENDACIONES

En relación a los hallazgos obtenidos en la investigación, se plantean las siguientes recomendaciones:

- Tomar en cuenta el DOI y grosor tumoral como parámetros relacionados con probabilidad de metástasis ganglionar oculta.
- Ampliar el tiempo de la investigación, para validar los resultados en cuanto a los puntos de corte para DOI (9.5 mm) y grosor tumoral (12 mm) y así recomendar la omisión o no de la disección electiva cervical.
- Los puntos de referencia establecidos en este estudio para profundidad de invasión y grosor tumoral, superan los de otros trabajos internacionales, por lo que aun se recomienda la disección ganglionar electiva, hasta que sean validados nuestros resultados.
- Estudiar el riesgo de metástasis ganglionar oculta con otros factores anatomopatológicos.

REFERENCIAS

- 1.-Lingen M, Kalmarr J, Karrison T, Serbit P. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008;44(1):10-22.
- 2.- Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127 (12):2893–2917.
- 3.- Martins P, Santos T, Silva L. Piva M. Oral cancer in Brazil: a secular history of Public Health Policies. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia*. 2014; 62(2):159–164.
- 4.- Méndez V. Squamous cell carcinoma of the tongue. *Rev. cuerpo med*. 2019; 12(1): 44-47.
- 5.- Parikh H, Roa R, Sukhthankar P, Deshmane V, Parikh D. Surgery in early cancer of the oral tongue (T1-2). Wide excision versus hemiglossectomy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 50(4): 349–353.
- 6.- Ren Z, Wu H, Tan H, Wang K, Zhang S. Transfer of anterolateral thigh flaps in elderly patients with oral cancer: complications in oral and maxillofacial reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 73 :534–540.
- 7.- Calabrese L, Tagliabue M, Maffini F, Massaro M, Santoro L. From wide excision to a compartmental approach in tongue tumours: what is happening?. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 21 :112-117.
- 8.- Ansarin M, Bruschini R, Navach V, Guigliano G, Calabrese L, Chiesa F, *et al*. Classification of GLOSSECTOMIES: Proposal for tongue cancer resections. *Head Neck*. 2019; 41(3): 821–827.
- 9.- Fasanla A, Greene B, Timmesfeld N, Wiegand S, Werner J, Sesterhenn A. A meta-analysis of randomized controlled trials of elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in clinically node-negative neck cancers of the oral cavity. *Oncología bucal*. 2011; 47 :320–324.
- 10.- Melchers L, Schuurin E, Van Dijk B. Tumor infiltration depth of 4 mm is an indication for elective neck dissection in pT1cN0 oral squamous cell carcinoma. *Oncol Oral*. 2012; 48 :337–342.

- 11.- Amin M, Edge S, Greene F. Manual de estadificación del cáncer del AJCC. 8ª ed. Nueva York: Springer; 2017.
- 12.- Wolff K, Follmann M, Nast A. Diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109 :829–35.
- 13.- Orabona G, Bonavolonta P, Maglitto F. Neck dissection versus "watchful waiting" in early squamous cell carcinoma of the tongue: our experience in 127 cases. *SurgOncol* 2016; 25 :401–4.
- 14.- Capote A, Gamallo C, Rodríguez F. Does elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma influence recurrence and survival?. *Cabeza Cuello.* 2007; 29 :3–11.
- 15.- Godden D, Hassanein K, Ribeiro N, Langton S. Recurrent neck disease in oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60 :748–753.
- 16.- Norling R, Grau C, Nielsen MB. Radiological images of the neck for initial decision making in oral squamous cell carcinomas: a questionnaire survey in the Nordic countries. *Acta Oncológica.* 2012; 51 :355–61.
- 17.- Dik E, Willems S, Ipenburg N. Neck watchful waiting in early-stage oral cancer is unfavorable for patients with occult nodal disease. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 45 :945–50.
- 18.- Liu B, Amaratunga R, Venez M, Wang E, Razak M, Coleman H, *et al.* Tumor depth of invasion versus tumor thickness in guiding regional nodal treatment in early oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020; 129(1):45-50.
- 19.- Salama A, Valero C, Katabi N, Khimraj A, Yuan A, Zaroni D, *et al.* Depth of Invasion versus Tumor Thickness in Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: Which Measurement is the Most Practical and Predictive of Outcome?. *Histopathology.* 2021; 79(3): 325–337.
- 20.- Arora A, Husein N, Bansal A, Neyaz A, Jaiswal R, Jain K, *et al.* Development of a New Outcome Prediction Model in Early-stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity Based on Histopathologic Parameters With Multivariate Analysis: The Aditi-Nuzhat Lymph-node Prediction Score (ANLPS) System. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):950-960.

- 21.- Spiro R, Huvos A, Wong G, Spiro J, Gnecco C, Strong E. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986 Oct; 152(4):345-50.
- 22.- Faisal M, Bakar M, Sarwar A, Adeel M, Batool F, Malik K, et al. Depth of invasion (DOI) as a predictor of cervical nodal metastasis and local recurrence in early stage squamous cell carcinoma of oral tongue (ESSCOT). *PLoS One.* 2018; 13(8): e0202632.
- 23.- Sahoo A, Panda S, Mohanty N. Perineural, lymphovascular and depths of invasion in the extrapolation of lymph node metastases in oral cancer. *Investigaciones clínicas orales* 2020; 24 (2): 747–755.
- 24.- Otsuru M, Ota Y, Yanamoto S, Okura M, Umeda M, Kirita T, *et al.* A Multicenter Retrospective Study of Elective Neck Dissection for T1-2N0M0 Tongue Squamous Cell Carcinoma: Analysis Using Propensity Score-Matching. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(2): 555–563.
- 25.- Tam S, Moran A, Zafereo M, Campana D, Weber R. Depth of invasion as a predictor of nodal disease and survival in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2019; 41(1):177-184.
- 26.- Tarsitano A, Del Corso G, Tardio M, Marchetti C. Tumor Infiltration Depth as Predictor of Nodal Metastasis in Early Tongue Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(3):523-7.
- 27.- Martínez-Gimeno C, Rodríguez E, Navarro C. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *The Laryngoscope.* 1995;105(7 Pt 1):728-33. 175.
- 28.- Martínez-Gimeno C, Molinero A, Castro V, Sastre M, Castro E, Aguirre-Jaime A. Prospective validation of the Martinez-Gimeno clinicopathologic scoring system (MGSS) for evaluating risk of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck.* 2005;27(4):320-5.
- 29.- O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol.* 2003;39(4):386-90.

- 30.- Loganathan P, Sayan A, Hsu D, Paraneetharan S, Ilankovan V. Squamous cell carcinoma of the anterior tongue: is tumour thickness an indicator for cervical metastasis? *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(4):407-12.
- 31.- Nathanson A, Agren K, Biörklund A, Lind M, Andréason L, Anniko M, et al. Evaluation of some prognostic factors in small squamous cell carcinoma of the mobile tongue: a multicenter study in Sweden. *Head Neck.* 1989;11(5):387-92.
- 32.- Moe J, McHugh J, Udager A, Braun T, Helman J, Ward B. Intraoperative Depth of Invasion Is Accurate in Early-Stage Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(8):1704-1712.
- 33.- Gutiérrez, A. Comparison of the depth of invasion of early oral cancer from the American Joint Committee On Cancer Seventh to Eighth Edition criteria. Does the difference affect the accuracy of clinical decision making?. *Rev Maxillaris.* 2020.
- 34.- Morton R, Ferguson C, Lambie N, Whitlock R. Tumor thickness in early tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120(7):717-20.
- 35.- Gluckman J, Pavelic Z, Welkoborsky H, Mann W, Stambrook P, Gleich L, et al. Prognostic indicators for squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic correlation. *The Laryngoscope.* 1997;107(9):1239-44.
- 36.- Choi K, Park S, Kim J, Lee D. The occult nodal metastasis rate of early tongue cancer (T1–T2). *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(3): e24327.
- 37.- Franceschi D, Shah J, Gupta R, Spiro R. Improved survival in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Soy J Surg.* 1993; 166 :360–365.
- 38.- Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Torotti A. *AJCC manual de estadificación del cáncer séptima edición.* Nueva York: Springer-Verlag, 2010.
- 39.- Bulbul M, Zenga J, Puram S, Tarabichi O, Parikh A, Varvares M. Understanding Approaches to Measurement and the Impact of Depth of Invasion of Oral Cavity Cancers: A Survey of Members of the American Head and Neck Society. *Oral Oncol* 2019; 99: 104461.
- 40.- Kukreja P, Parekh D, Roy P. Practical challenges in measuring the depth of invasion in oral squamous cell carcinoma: pictographic documentation to improve consistency of

reporting according to the recommendations of the eighth edition of the AJCC. Cabeza Cuello Patol. 2020; 14 (1): 419–427.

41.- Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. Head Neck. 2005;27(12):1080-91.

42.- Ulf S, Andreas F. History and theory of human experimentation: the Declaration of Helsinki and modern medical ethics. History and Philosophy of Medicine. 2007; 2: 370-377.

ANEXOS

ANEXO N° 1

Consentimiento informado

CARCINOMA DE LENGUA MÓVIL PRECOZ: PROFUNDIDAD DE INVASIÓN Y GROSOR TUMORAL COMO FACTORES DE METÁSTASIS GANGLIONAR OCULTA.

En el margen de la Constitución Nacional y de la Ley, Yo: _____
Edad: ____ C.I. _____, hago constar que he recibido información sobre el trabajo de investigación, he tenido oportunidad de formular preguntas, recibiendo respuestas satisfactorias, he entendido que la participación es voluntaria. Doy mi consentimiento para que sea utilizada mi información. Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento y por ello firmo este consentimiento informado para manifestar que acepto participar en este trabajo titulado: **CARCINOMA DE LENGUA MÓVIL PRECOZ: PROFUNDIDAD DE INVASIÓN Y GROSOR TUMORAL COMO FACTORES DE METÁSTASIS GANGLIONAR OCULTA.**

A los _____ días del mes de _____ del año _____

Firma del participante _____

ANEXO N° 2

Formulario para recolección de datos

CARCINOMA DE LENGUA MÓVIL PRECOZ: PROFUNDIDAD DE INVASIÓN Y GROSOR TUMORAL COMO FACTORES DE METÁSTASIS GANGLIONAR OCULTA		
N° de historia	Género	Edad
Fecha del diagnóstico	Estadaje TNM clínico	
Metástasis ganglios oculta (si o no)	Profundidad de invasión (mm)	Grosor tumoral (mm)
Fecha de cirugía	Estadio TNM patológico	

ANEXO N° 3

Tabla 1.

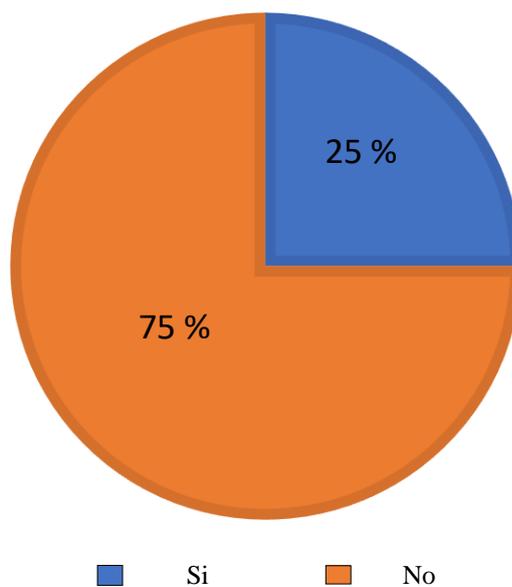
Distribución por edad y género de los pacientes con Ca escamoso de lengua móvil precoz del Servicio de Cabeza y Cuello en el SOH-IVSS.

Características	n=20
Edad (años) n (%)	
40-59	7 (35,0 %)
60-90	13 (65,0 %)
Género n (%)	
Masculino	5 (25,0 %)
Femenino	15 (75,0 %)

ANEXO N° 4

Figura 1.

Distribución porcentual de los pacientes con Ca precoz de lengua, según la presencia de metástasis ganglionar oculta.



ANEXO N° 5

Figura 2.

Riesgo de metástasis ganglionar oculta, según la profundidad de invasión y grosor tumoral en los pacientes estudiados.

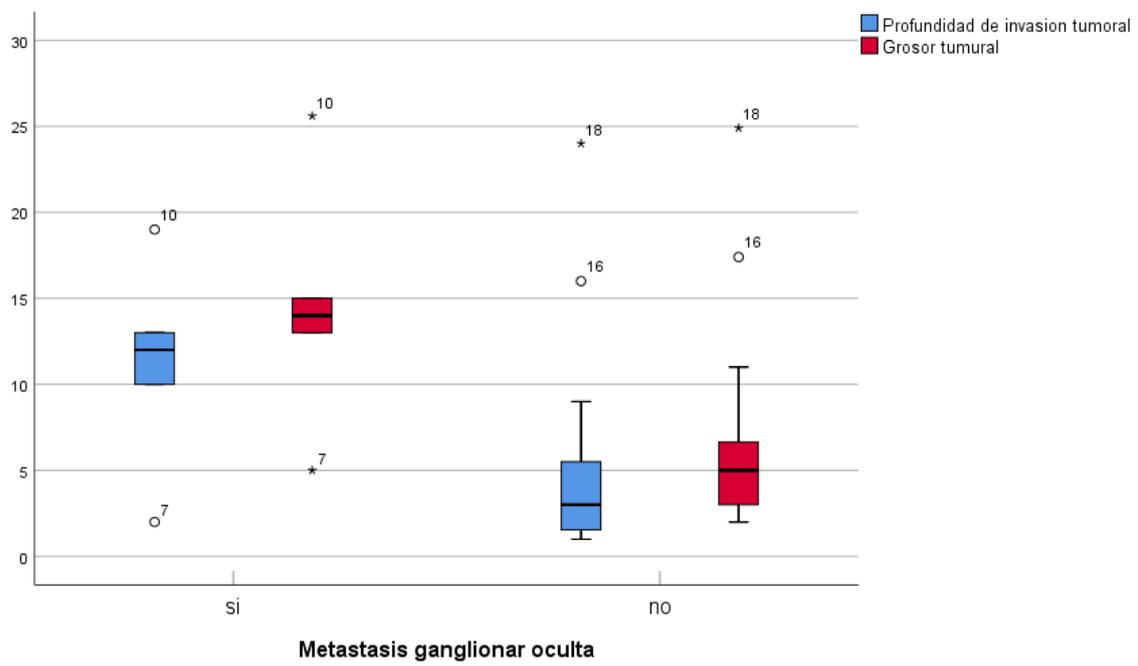
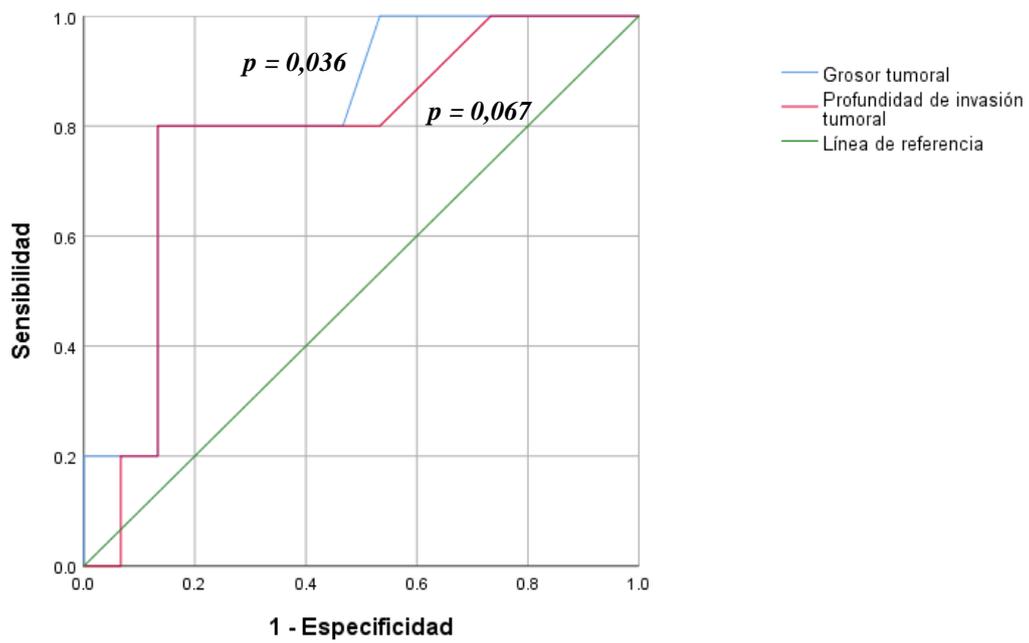


Figura 3.

Curva ROC para predecir metástasis ganglionar oculta en los pacientes con Ca escamoso de lengua móvil precoz del Servicio de Cabeza y Cuello en el SOH-IVSS.



Área bajo la curva (ABC):

DOI: 0,780 (IC 95 % = 0,542 – 1,000).

Grosor tumoral: 0.820 (IC 95 % = 0,616- 1,000).

Tabla 2.

Asociación entre de la profundidad de invasión tumoral (DOI) y el grosor tumoral (TT) con la presencia de metástasis ganglionar oculta en el grupo de estudio.

<i>(n=20)</i>		Metástasis ganglionar oculta		
		<i>n (%)</i>		
DOI		Si	No	<i>p</i>
≤ 9,5 mm		1 (20,0 %)	13 (86,7 %)	0,005
> 9,5 mm		4 (80,0 %)	2 (13,3 %)	

<i>(n=20)</i>		Metástasis ganglionar oculta		
		<i>n (%)</i>		
Grosor tumoral		Si	No	<i>p</i>
≤ 12 mm		1 (20,0%)	13 (86,7%)	0,005
> 12mm		4 (80,0 %)	2 (13,3 %)	

<i>(n=20)</i>		Metástasis ganglionar oculta		
		<i>n (%)</i>		
DOI		Si	No	<i>p</i>
1-5 mm		1 (20,0 %)	11 (73,3 %)	0,076
6-10 mm		1 (20,0 %)	2 (13,3 %)	
> 10mm		3 (60,0 %)	2 (13,3 %)	

Tabla 3.

Indicadores de eficiencia para la predicción de metástasis ganglionar oculta en pacientes con Ca escamoso de lengua precoz del SOH-IVSS.

	DOI (2 categorías) % (IC 95 %)	Grosor tumoral % (IC 95 %)	DOI (3 categorías) % (IC 95 %)
Sensibilidad	80,0 (28,4-99,5)	80 (28,4-99,5)	60 (14,7-94,7)
Especificidad	86,7 (59,5-98,3)	86,7 (59,5-98,3)	86,7 (59,5-98,3)
VPP	66,7 (33,9-88,7)	66,7 (33,9-88,7)	60,0 (25,5-86,8)
VPN	92,9 (69,0-98,7)	92,9 (69,0-98,7)	86,7 (68,6-95,1)
Exactitud	85 (62,1-96,8)	85 (62,1-96,8)	80 (56,3-94,3)
p	0,005	0,005	0,076

Valores presentados como porcentaje e intervalo de confianza al 95 %: % (IC 95 %)