

## Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello

José Francisco Gallegos-Hernández

### Resumen

**Introducción:** el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela es una alternativa para la estadificación ganglionar en pacientes con melanoma y cáncer de mama. En pacientes con cáncer de la cavidad oral sin ganglios palpables, el tratamiento quirúrgico recomendado es la disección electiva-selectiva del cuello, sin embargo, 70 % de los ganglios no tendrá metástasis. El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela podría ser una alternativa de estadificación en ellos.

**Material y métodos:** pacientes con carcinoma epidermoide invasor T1-2, N0 y más de 4 mm de espesor tumoral. La víspera de la cirugía inyectamos 3 mCi de coloide de renio o nanocoloide y efectuamos linfogammagrafía y 15 minutos antes se inyectaron 2 ml de colorante en forma peritumoral. Los ganglios centinelas se identificaron por su color y radiactividad y en todos se efectuó linfadenectomía cervical. Se calculó tasa de éxito, de falsos negativos y valor predictivo negativo.

**Resultados:** 41 pacientes, 20 mujeres y 21 hombres. La linfogammagrafía mostró un ganglio centinela en todos los pacientes y quirúrgicamente se identificó al menos uno en todos; en 10 (24 %) fue radiactivo y en 31 (75 %), azul y radiactivo; 13 pacientes tuvieron metástasis, cuatro con ganglios centinelas negativos (falsos negativos) y en 3 el diagnóstico se hizo en el estudio histológico definitivo.

**Conclusiones:** el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela en cáncer de la cavidad oral tiene un alto índice de éxito, y la disección radical de cuello puede ser evitada en 80 % de los pacientes con tumores T1-2.

**Palabras clave:** ganglio centinela, cavidad oral, cáncer de lengua.

### Summary

**Background:** Lymphatic mapping with sentinel node biopsy (LMSNB) is a staging alternative in melanoma and breast cancer. In oral cavity cancer (OCC) without palpable nodes, the recommended surgical treatment is elective-selective neck dissection; nevertheless, 70% will not show metastasis. LMSNB might be a staging alternative. Our objective was to determine if this technique allows the identification of sentinel node.

**Methods:** Characteristics were T1-2, N0, OCC patients >4 mm of tumor thickness. We injected 3 mCi of rhenium and 2 ml of blue dye around the tumor and performed a lymphogammagrapy. Sentinel node (SN) was identified by color and radioactivity, and all patients were submitted to suprahyoid dissection. Index of success, false negative, and negative predictive values were calculated.

**Results:** Of 41 patients, there were 20 females and 21 males. Lymphogammagrapy showed a SN in each patient. SN was identified in all patients during surgery: in 10 patients the SN was "hot" (24%) and in 31 (75%) "hot and blue"; 13/41 (31.7%) showed metastasis, 4 had negative SN (false negative); in 3/13 metastatic SN. Diagnosis was made by definite analysis. All patients with false negative had tumors >2 cm.

**Conclusions:** LMSNB in oral cavity cancer has a high index of success and radical neck dissection could be avoided in 80% of patients with T1-2 tumors.

**Key words:** Sentinel node, oral cavity, tongue cancer.

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía.

Trabajo reglamentario presentado el 12 de abril de 2005.

#### Solicitud de sobretiros:

José Francisco Gallegos-Hernández  
Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello,  
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI,  
Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, 06725 México, D. F.  
Tel.: (5255) 5246 9723. Fax: (5255) 5246 9759.  
E-mail: gal61@prodigy.net.mx, gal@govame.com

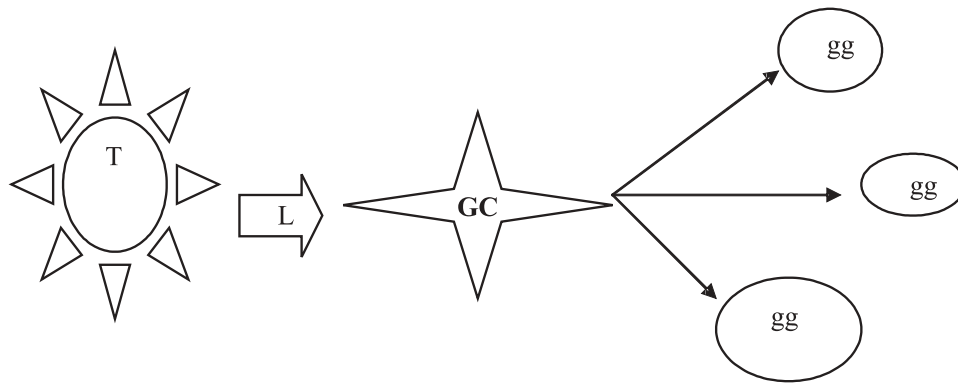
Recibido para publicación: 25-07-2005

Aceptado para publicación: 07-11-2005

### Introducción

La posibilidad de diseminación ganglionar de los tumores originados en la cavidad oral es inversamente proporcional a la distancia entre el sitio de origen del tumor (piso de boca, encía, etc.) y la lengua; de tal manera, los carcinomas originados en la lengua oral tienen la mayor tasa de diseminación ganglionar cervical y el riesgo de metástasis ocultas en los ganglios del cuello es alto;<sup>1</sup> aproximadamente 70 % de los pacientes con tumores linguales limitados a la cavidad oral no tiene ganglios palpables en el momento del diagnóstico (N0).<sup>2,3</sup>

La disección radical de cuello y la disección radical modificada de cuello preservando alguna de las estructuras no



**Figura 1.** El ganglio centinela (GC) es el primero en recibir la linfa (L) proveniente del tumor (T); su estado histológico predice el estado de los demás ganglios (gg).

ganglionares (músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna y nervio espinal accesorio) son el tratamiento cervical estándar en pacientes con cáncer originado en VADS y con metástasis ganglionares.

En aquellos sin ganglios cervicales palpables pero con alto riesgo de metástasis ocultas, el procedimiento indicado es la disección selectiva de cuello; en el cáncer de la cavidad oral el procedimiento es la disección supraomohioidea, que incluye los niveles ganglionares I, II y III (ganglios submaxilares, yugulares superiores, ganglios del receso retroespinal y yugulares medios).

Sin embargo, el procedimiento no ofrece ventajas en los pacientes que no tienen metástasis en la pieza de disección.<sup>4</sup> Por otro lado, aunque la disección de cuello indicada en pacientes sin ganglios palpables (cN0) conserva las estructuras no ganglionares con el objeto de disminuir la morbilidad,<sup>5</sup> ésta no es despreciable; alrededor de 32 % de los pacientes tendrá algún tipo de complicación aguda o durante el seguimiento.<sup>4,6</sup>

Con base en lo anterior, podemos deducir que es importante identificar dentro del grupo de pacientes cN0 a aquellos con metástasis ocultas; la mejor forma de hacerlo hasta la actualidad es con disección selectiva de cuello rutinaria, sin embargo, ésta implica 70 % de posibilidades de ausencia de metástasis y 32 % de complicaciones.

La biopsia del ganglio linfático centinela es un procedimiento estándar en otras neoplasias<sup>7-10</sup> y actualmente en pacientes con cáncer de mama o con melanoma cutáneo ha sustituido a la linfadenectomía clásica en pacientes cN0 y con ganglio centinela (GC) negativo, lo que permite seleccionar a los candidatos a disección ganglionar y evitar procedimientos innecesarios en quienes no tienen metástasis ganglionares ocultas.

La primera mención de ganglio centinela en la literatura corresponde a Gould,<sup>11</sup> quien en 1960 indicó la necesidad de efectuar disección radical de cuello en pacientes con cáncer de parótida, cuando el “ganglio centinela yugulodigástrico” tenía metástasis.

Corresponde a Ramón Cabañas<sup>12</sup> el mérito de haber identificado al primer ganglio de relevo (centinela), inyectando una sustancia linfófila en pacientes con cáncer de pene en 1977.

Fue hasta 1992 en que Morton<sup>13</sup> aplica el concepto en pacientes con melanoma cutáneo y define al ganglio centinela como el localizado en la ruta de diseminación linfática de un tumor, siendo el primero en recibir las células tumorales provenientes de él; su estado histológico define el estado del resto de los ganglios (figura 1). El valor del ganglio centinela radica en que permite distinguir pacientes candidatos a linfadenectomía y candidatos a evitarla, sin necesidad de exponerlos a morbilidad injustificada, además, el estudio histológico de uno o dos ganglios permite identificar células metastásicas con mayor facilidad que en todos los ganglios de una disección completa.

Incluso, actualmente es posible identificar a pacientes con ganglio centinela metastásico en los que no hay otros ganglios con metástasis; en ellos también es teóricamente posible evitar la linfadenectomía.<sup>14-16</sup>

En pacientes con neoplasias iniciales (T1-2) originadas en la mucosa de la cavidad oral, aún se discute la necesidad de efectuar rutinariamente disección radical de cuello,<sup>17</sup> sobre todo cuando ello implica una segunda vía de abordaje quirúrgico. Los factores que determinan el riesgo de metástasis ganglionares ocultas son el subsitio de origen, el tamaño del tumor y el espesor o grosor de la invasión tumoral<sup>4, 6</sup> y se recomienda que cuando la neoplasia tenga un riesgo = 20 % de metástasis ocultas, se efectúe disección radical de cuello;<sup>4</sup> por definición sólo los pacientes con cáncer de la cavidad oral T1-2 y tumores superficiales menores a 4 mm de espesor quedarían exentos del procedimiento etapificador.

Otros autores han publicado la posibilidad de identificar un ganglio centinela en pacientes con cáncer de VADS,<sup>18</sup> sin embargo, el conocimiento tradicional de la compleja red linfática del área cervical<sup>19</sup> hace cuestionable la aplicación del concepto.

Con el objetivo de saber si es posible identificar un ganglio centinela que reciba la linfa de la cavidad oral y si este ganglio

predice el estado histológico de los demás ganglios del cuello, iniciamos un estudio prospectivo con pacientes con carcinoma epidermoide invasor de la lengua oral T1-2.

## Material y métodos

Estudio prospectivo iniciado en marzo de 2002 y concluido en marzo de 2004, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide invasor de la lengua oral con más de 4 mm de espesor y diámetro de 1 a 4 cm (T1-2), sin ganglios palpables en el cuello en el momento del diagnóstico.

Fueron incluidos pacientes con carcinomas originados en cualquiera de las superficies linguales entre la punta y la "V" (lengua oral), y fueron excluidos aquellos con carcinomas de la base de lengua originados por detrás de la "V" lingual, ya que la diseminación ganglionar y el abordaje terapéutico son diferentes.

Todos los pacientes recibieron información detallada de lo que el procedimiento implicaba y aceptaron participar en el estudio.

A todos se les efectuó biopsia incisional de la lesión para diagnóstico y clasificación de la profundidad, y se corroboró la ausencia de ganglios sospechosos de ser metastásicos con ultrasonografía doppler-color de ambos lados del cuello.

Fueron excluidos del estudio los pacientes con tumores mayores a 4 cm de eje mayor (T3), con ganglios palpables o sospechosos en el ultrasonido.

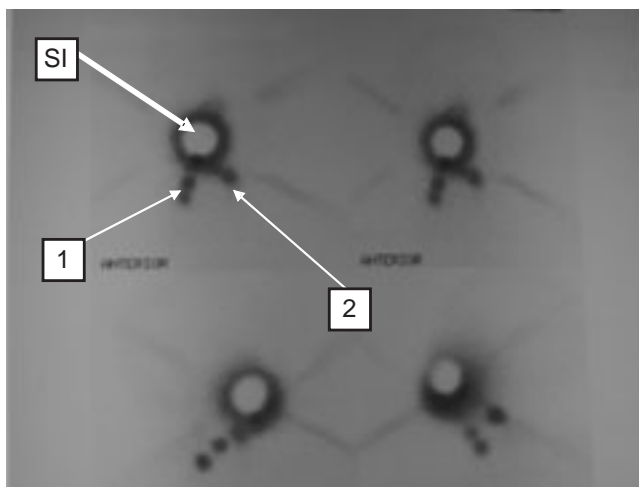
Todos los pacientes fueron sometidos a identificación del ganglio centinela por técnica combinada (colorante y radiocoloide) y a disección selectiva del cuello (niveles I a III),

independientemente del resultado histopatológico del ganglio centinela.

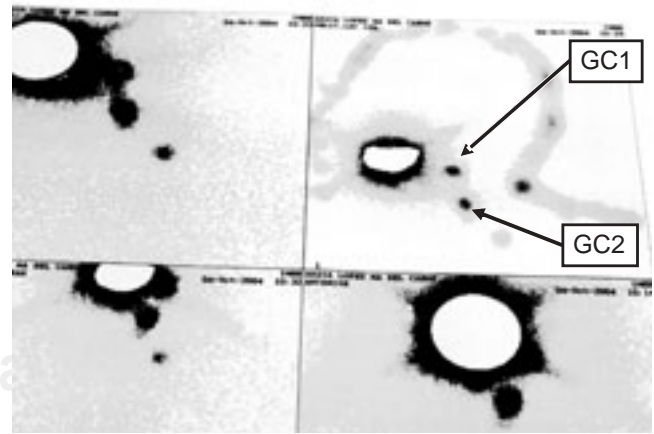
**Linfogammagrafía:** el día previo a la cirugía, en sala de medicina nuclear se inyectaron 3 mCi de nanocoloide (coloide de renio marcado con tecnecio 99), diluidos en 0.2 ml de solución fisiológica en forma peritumoral en el espesor de la lengua, y se efectuaron imágenes dinámicas y estáticas en la gammacámara, obteniendo imágenes del o los sitios de drenaje (figuras 2 y 3). En la piel del cuello se marcó con tinta china el sitio o sitios de relevo (ganglio centinela).

**Inyección de colorante:** 15 minutos antes de la cirugía, ya en quirófano y con el paciente bajo anestesia, en forma peritumoral y en el espesor lingual se inyectaron 2 ml de colorante azul patente V®; previo a la inyección, marcamos con tinta indeleble los márgenes de resección lingual para que no se confundiesen con la tinción del colorante.

**Identificación del ganglio centinela:** con Neoprobe 2000™ efectuamos la medición de la radiactividad de fondo del paciente (*background*) en una región lejana a los sitios de inyección y relevo (puede ser la región pectoral), en seguida identificamos el sitio previamente marcado y efectuamos la medición en cuentas de 10 segundos de la radiactividad preincisión del ganglio centinela. Posterior a un compás de espera de 15 a 20 minutos efectuamos una incisión en cuello, siguiendo la incisión para la disección radical de cuello, y diseccionamos el tejido celular subcutáneo en el área marcada previamente como sitio de relevo, hasta identificar el conducto linfático aferente teñido de azul, el cual seguimos hasta su desembocadura en el ganglio centinela; en seguida con el Neoprobe 2000™ medimos las cuentas/10 segundos *in vivo* y extrajimos el ganglio centinela sin lesionar la cápsula; efectuamos la



**Figura 2.** Linfogammagrafía que muestra el sitio de inyección (SI) en la lengua y drenaje ganglionar cervical bilateral (1 y 2).



**Figura 3.** Drenaje ganglionar cervical unilateral con dos ganglios centinelas (GC1 y GC2).

**Cuadro I.** Correlación entre sitio del tumor de la lengua, nivel de drenaje evaluado en linfogammagrafía y número de ganglios disecados en la disección de cuello

Paciente número	Sitio del tumor	Niveles de drenaje	GC encontrados	Ganglios disecados
1	TM	IV	1	29
2	TM	II, III	3	28
3	TP	I, IV	3	22
4	TM	II, III	2	13
5	TA	II, III	3	21
6	TA	IV	1	19
7	TA	II, III	2	12
8	TM	II, III	3	22
9	TM	II, III	1	22
10	TP	I	1	16
11	TM	I, II	2	15
12	TM	II	1	22
13	TA	I, II, III	1	17
14	TM, P	I, II, III	3	30
15	TM, P	III	1	17
16	TM	II	1	15
17	TA	II, III	3	47
18	TA	II, III	3	17
19	TP	I, II	2	15
20	TM	II	1	34
21	TM	II	1	22
22	TM	II	1	19
23	TM	II, III	3	10
24	TM	II, III	3	15
25	TA	I, II	3	16
26	TA, P	I	1	25
27	TM, P	II, III	2	26
28	TA	I	3	59
29	TA	II, III	4	36
30	TP	II	1	20
31	TM	II	1	24
32	TM, P	II, III	3	36
33	TM	I, III	3	11
34	TA	II	1	14
35	TM	I, II, III	5	25
36	TM	I, II, III	5	15
37	TP	II	1	5
38	TM	II	1	22
39	TA	I	1	18
40	TM	I, II	2	12
41	TM, P	II, III	2	19

TA = tercio anterior, TM = tercio medio, TP = tercio posterior, P = piso de boca, I = submaxilar, II = Yugular superior, III = yugular medio, IV = yugular inferior.

medición de cuentas/10 segundos *ex vivo* para corroborar que se trataba del sitio de mayor radiactividad. Si no existió otro sitio de relevo en la linfogammagrafía, hicimos la medi-

ción de la herida quirúrgica, que no debía rebasar 10 veces la radiactividad de fondo del paciente; cuando no hubo otro ganglio teñido o sitio de radiactividad, dimos por concluido el acto.

Consideramos ganglio centinela a todo ganglio teñido de azul o radiactivo.

*Estudio del ganglio centinela:* el o los ganglios centinelas identificados fueron enviados a estudio transoperatorio, el cual se realizó con técnica de impronta y en forma definitiva con tinción hematoxilina-eosina y cortes seriados a 2 micras. No se realizó inmunohistoquímica.

Se denominó índice de éxito al porcentaje de pacientes en los que se identificó el ganglio centinela en forma transoperatoria.

Se calculó el índice de falsos negativos con la siguiente fórmula:

$$IFN = \text{falsos negativos} / \text{falsos negativos} + \text{verdaderos positivos} \times 100$$

Se calculó el valor predictivo negativo y el valor predictivo positivo con las respectivas fórmulas:

$$v_{pn} = \text{verdaderos negativos} / \text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos} \times 100$$

$$v_{pp} = \text{verdaderos positivos} / \text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos} \times 100$$

Se calculó la sensibilidad del estudio transoperatorio con la fórmula:

$$\text{Sensibilidad} = \text{verdaderos positivos} / \text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos} \times 100$$

## Resultados

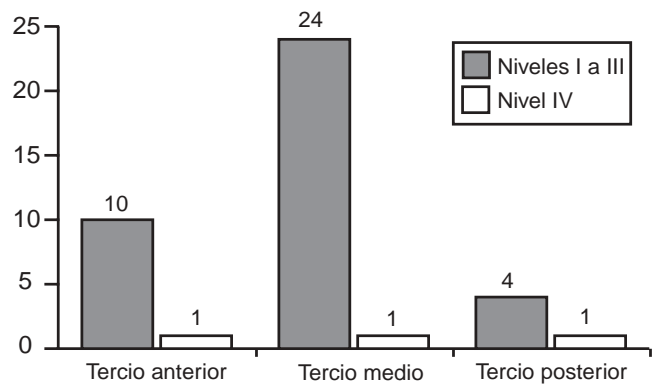
Fueron incluidos 41 pacientes con carcinoma epidermoide invasor de la cavidad oral originado en la lengua oral, 20 mujeres y 21 hombres, con rangos de edad de 32 a 83 años y media de 57; etapificados (UICC 2002) como T1 y T2, N0 y con espesor tumoral mayor a 4 mm.

Los 41 pacientes fueron inyectados con el radiocoloide 20 horas antes de la cirugía (el día previo a la intervención).

En todos los pacientes se identificó en el gammagrama preoperatorio al menos un sitio de relevo (ganglio centinela), mismo que fue identificado en la piel con tinta indeleble; en 17 pacientes el drenaje linfático fue a un solo nivel y en 24 fueron visualizados dos o más niveles cervicales; en dos pacientes el drenaje fue bilateral. En todos los pacientes el o los ganglios centinelas fueron identificados en los sitios previamente marcados durante la linfogammagrafia.

En cinco pacientes (12 %) el primer relevo linfático se encontró en sitio no esperado anatómicamente, en tres en nivel IV y en dos en el cuello contralateral.

En todos los pacientes se identificó durante la cirugía al menos un ganglio centinelas (índice de éxito = 100 %); en total se identificaron 85 ganglios centinelas en los 41 pacientes, en promedio dos ganglios por paciente, con rango de uno a cinco. La correlación entre el sitio del tumor, el número de ganglios centinelas encontrados y el nivel cervical de drenaje, se muestra en el cuadro I.



**Figura 4.** Relación entre el sitio anatómico lingual del tumor primario (tercios anterior, medio o posterior de la lengua) y el nivel de drenaje cervical; la mayoría de los pacientes (92 %) tuvo drenaje linfático a la región supraomohioidea (I, II, III); sólo 7 % presentó drenaje fuera del sitio anatómico esperado (nivel IV), sin observarse relación entre el sitio del tumor y el sitio de drenaje. La media de ganglios centinelas encontrados fue de 2. La media de ganglios disecados en la linfadenectomía cervical fue de 21.5.

La relación entre la localización tumoral y el nivel ganglionar cervical de drenaje se esquematiza en la figura 4.

En 31 pacientes (75.6 %) el ganglio centinela fue azul y radiactivo y en 10, sólo radiactivo (24.3 %); en ninguno fue únicamente azul.

Trece pacientes tuvieron metástasis en los ganglios disecados, en cuatro el ganglio centinela fue negativo; el índice de falsos negativos fue de 23.5. Los cuatro pacientes con ganglios falsos negativos estaban estadificados como T2 (tumores mayores a 2 cm de eje mayor). Se disecaron un total de 882 en las disecciones de cuello a las que fueron sometidos los 41 pacientes, con media de 21.5 ganglios disecados por paciente (una disección de cuello se considera suficiente cuando al menos se disecan 20 ganglios).

El valor predictivo negativo fue de 87 % y el valor predictivo positivo, de 76 %.

Seis pacientes tuvieron metástasis en el ganglio centinela, en tres el diagnóstico se efectuó en el estudio definitivo; la sensibilidad del estudio transoperatorio fue de 66 %.

## Discusión

El objetivo en el tratamiento del cáncer de cavidad oral es obtener control local y regional de la enfermedad,<sup>1</sup> para lograrlo la terapéutica quirúrgica implica la resección del tumor primario y el tratamiento de las metástasis ganglionares, ya sean ocultas o evidentes al momento del diagnóstico. Según

el tamaño de las metástasis ganglionares, el tratamiento estándar es la disección radical de cuello o la disección radical modificada de cuello, sin embargo, la disección de cuello en pacientes sin ganglios metastáticos en la pieza de linfadenectomía sólo cumple un papel estadificador.<sup>15</sup>

El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela ha surgido como una opción segura para la estadificación ganglionar de diversas neoplasias; se define al ganglio centinela como el primer relevo ganglionar en recibir la linfa de una zona determinada, y a partir del cual las células neoplásicas se diseminan a los demás ganglios de tal manera que su estado histológico determina el estado de los ganglios no centinelas.<sup>10,16,17</sup> Si tenemos la capacidad de identificar dicho ganglio, podemos seleccionar a pacientes que teóricamente se benefician de la linfadenectomía y podríamos evitar disecciones ganglionares innecesarias. Por otro lado, el estudio histológico del ganglio centinela facilita al patólogo la búsqueda de metástasis submicroscópicas, que en el producto de linfadenectomía podrían pasar desapercibidas.

En cáncer originado en mucosas de cabeza y cuello, el problema de selección de pacientes candidatos a disección ganglionar es similar a neoplasias como melanoma y cáncer de mama: demasiado riesgo al observar, morbilidad importante al efectuar la disección rutinaria y elevada tasa de ganglios sin metástasis. En nuestra propia experiencia, 70 % de los pacientes con cáncer de cavidad oral T1-3 no tienen metástasis ganglionares.<sup>3</sup>

En la presente serie efectuamos el procedimiento de mapeo linfático con colorante y nanocoloide en 41 pacientes con carcinoma epidermoide invasor de la lengua oral; el índice de identificación fue de 100 % y el índice de falsos negativos fue de 23.5.

La sensibilidad del estudio transoperatorio fue de 66 % y en tres de seis pacientes con metástasis en el ganglio centinela, el diagnóstico se efectuó sólo en el estudio histológico definitivo.

Todos los pacientes con falsos negativos tuvieron tumores mayores de 2 cm, dos de ellos con tumores de 3 a 4 cm, lo que sugiere que probablemente el flujo linfático sea redistribuido en forma directamente proporcional al tamaño tumoral; ningún paciente con T1 tuvo ganglio centinela falso negativo.

El primer informe mundial de la utilidad del mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de la cavidad oral fue efectuado por el grupo de Johns Hopkins en Baltimore (Koch y colaboradores),<sup>20</sup> en sólo cinco pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral y orofaringe. Es el grupo escocés de Shoaib, Soutar y colaboradores, quienes publican la primera serie de pacientes y sientan las bases del procedimiento.<sup>21</sup> En 2001, en la Primera Reunión Internacional de Ganglio Centinela en Cabeza y Cuello, las tasas de falsos negativos publicadas fueron de 50 a 10 %, dependiendo de la experiencia de los diferentes grupos.<sup>22</sup> Finalmente, en 2005 fueron publicados los resultados obtenidos con el pro-

cedimiento por los grupos con mayor experiencia mundial en la técnica posterior a la curva de aprendizaje; el índice de falsos negativos fue de aproximadamente 10 a 15 %.<sup>23</sup> En todas esas series, el estudio histológico del ganglio centinela incluyó la evaluación con citoqueratinas en inmunohistoquímica.

## Conclusiones

La disección supraomohioidea es el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de cavidad oral estadificados como T1, con espesor tumoral mayor a 4 mm, y T2, sin ganglios palpables en cuello (cN0).

El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela podría estadificar a los pacientes sin necesidad de efectuar disección electiva de cuello, si bien aún se requiere un número mayor de pacientes con el objeto de validar el procedimiento.

La técnica combinada (colorante y radiocoloide) es recomendada para obtener un alto índice de éxito.

Mayor número de pacientes y la tasa de falsos negativos establecerán la utilidad del procedimiento para evitar la disección radical de cuello en pacientes con ganglio centinela sin metástasis.

En pacientes con carcinoma epidermoide invasor de la lengua oral menor a 2 cm, espesor tumoral mayor a 4 mm y sin ganglios palpables, el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela combinado sustituye adecuadamente a la disección de cuello; se recomienda el estudio histológico en forma definitiva, no en transoperatorio y disección cervical, sólo cuando se encuentren metástasis en el ganglio centinela.

## Referencias

1. Shah JP, Lydiatt WM. Buccal mucosa, alveolus retromolar trigone, floor of the mouth, hard palate and tongue tumors. In: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, eds. *Comprehensive Management of Head and Neck Tumors*. Philadelphia: WB Saunders;1999. pp. 686-694.
2. Boyle JO, Strong EW. Oral cavity cancer. In: Shah JP, ed. *Cancer of the Head and Neck*. Hamilton, BC: Decker;2001. pp. 100-126.
3. Gallegos HJF, Hernández HDM, Arias CH, et al. Elective neck dissection in oral tongue cancer. *Rev Oncol* 2004;6:41-44.
4. Andersen PE, Saffold S. Management of cervical metastasis. In: Shah JP, ed. *Cancer of the Head and Neck*. Hamilton, BC: Decker; 2001. pp. 274-287.
5. Vandembrouck C, Sancho Garnier H, Chassagne D, et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1980;46:386-390.
6. Gallegos HJF, Martínez GH, Flores DR. The radical neck dissection in upper aero-digestive tract cancer. Indications, extension and radicality. *Cir Ciruj* 2002;70:369-376.
7. Gallegos HJF, Gutiérrez CF, Barroso BS, y cols. Identificación del ganglio centinela con azul patente V en pacientes con melanoma cutáneo. *Gac Med Mex* 1998; 134:285-288.

8. Gallegos HJF, Nieweg OE, Tanis P y cols. La biopsia del ganglio centinela en melanoma no es aún el tratamiento estándar. *Gac Med Mex* 2003;139:205-208.
9. Gallegos HJF, Chávez GMA. Utilidad del mapeo linfático con inyección subareolar de colorante azul patente, en la etapificación del cáncer de mama. *Rev Invest Clin* 2003;55:407-411.
10. Gallegos HJF. Linfadenectomía selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Una alternativa a la disección radical de axila. *Acta Med* 2003;1:127-131.
11. Gould EA, Winship T, Philbin PH, et al. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-78.
12. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
13. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
14. van Iterson V, Leidenius M, Krogerus L, von Smiten K. Predictive factors for the status non-sentinel nodes in breast cancer patients with tumor positive sentinel nodes. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:39-45.
15. Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, et al. Factors affecting metastases to non-sentinel nodes in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004;57:73-76.
16. Nieweg OE, Jansen L, Valdés-Olmos RA, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26(suppl):S11-16.
17. Mamelle G. Selective neck dissection and sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinomas. *Rec Results Cancer Res* 2000;157:193-200.
18. Ross G, Shoaib T, Soutar DS, et al. The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1287-1291.
19. Werner JA, Düne AA, Myers JN. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aero-digestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2003;25:322-332.
20. 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* 1998;124:455-459.
21. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999;21:728-733.
22. Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, 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;9:406-410.
23. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, et al. The Second International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:919-924.

