

# Utilidad del ganglio centinela en el cáncer colorrectal

RUBÉN HERNANDO TAVIRA<sup>a</sup> Y FÉLIX JUNQUERA FLÓREZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Corporació Sanitària Parc Taulí. Hospital de Sabadell. Sabadell. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Corporació Sanitària Parc Taulí. Hospital de Sabadell. Sabadell. Barcelona. España.

El cáncer colorrectal (CCR) representa la primera causa de mortalidad de todas las enfermedades gastrointestinales<sup>1</sup>. La afectación neoplásica linfática es el factor pronóstico aislado más importante en el CCR y es criterio de recomendación de tratamiento adyuvante sistémico. Los pacientes con CCR en estadios I y II (N0 M0; es decir, sin metástasis ganglionares ni a distancia) tienen una supervivencia que supera el 75%. Por el contrario, los pacientes con enfermedad en estadio III (N1M0; es decir, con afectación ganglionar, pero sin metástasis a distancia) tienen una supervivencia a los 5 años del 45-60%<sup>1,2</sup>.

El tratamiento curativo del CCR consiste en la resección quirúrgica del tumor primario, asegurando suficiente margen longitudinal y radial, con el drenaje linfático mesentérico correspondiente. En los pacientes con afectación linfática, la quimioterapia adyuvante es obligada, pues reduce en un 40% la recurrencia y en un 30% la mortalidad, según estudios aleatorizados<sup>1,2</sup>. Sin embargo, un 20-30% de los pacientes sin afectación linfática (N0) por estudio histopatológico convencional desarrollan progresión de la enfermedad en los primeros 5 años tras la cirugía<sup>5-7</sup>. Este hecho refleja un problema de infraestadificación en el estudio patológico realizado y repercute en un empeoramiento en los resultados oncológicos, dado que los pacientes sin afectación linfática, a menudo, no reciben tratamiento adyuvante.

La estadificación ganglionar en el cáncer de colon constituye, por tanto, un problema diagnóstico, el cual se puede deber a una insuficiente resección linfática, a las dificultades en la

identificación de los ganglios, en especial los de pequeño tamaño (más de un 78% de las N1 ocurren en ganglios linfáticos inferiores a 5 mm)<sup>8,9</sup>, así como a las limitaciones del estudio linfático convencional con hematoxilina-eosina (H-E). Ello ha promovido el desarrollo de diferentes técnicas con el objetivo de mejorar la precisión de la estadificación linfática del CCR. Éstas comprenden la utilización de sustancias reveladoras, disolventes de la grasa, como la solución de Carnoy, el incremento del número de secciones estudiadas por microscopía, y la ultraestadificación mediante técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) o moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)<sup>10,12</sup>.

Sin embargo, la aplicación de estas técnicas conlleva un incremento de tiempo, de recursos humanos y un mayor coste económico. Por este motivo, el estudio focalizado en un número reducido de ganglios linfáticos, que presentan el mayor riesgo de afectación neoplásica, puede racionalizar la utilización de estas técnicas de ultraestadificación.

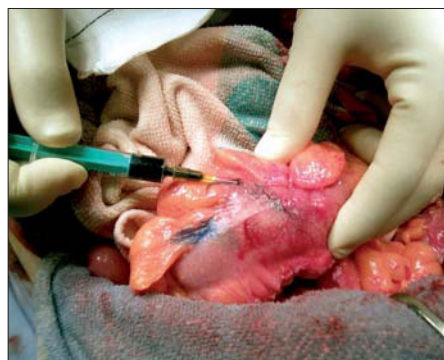
## FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA

### Historia del ganglio centinela

Los ganglios linfáticos centinela (GC) son los ganglios que tienen el drenaje más directo desde la neoplasia primaria y, consecuentemente, el potencial más alto de albergar metástasis.

### Puntos clave

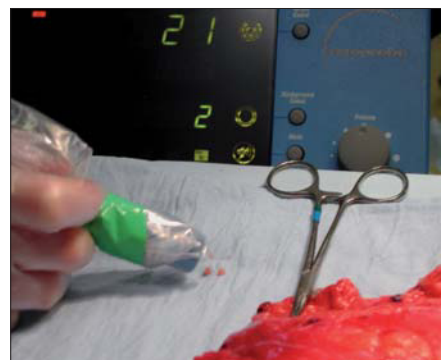
- La estadificación ganglionar en el cáncer colorrectal (CCR) constituye un problema diagnóstico.
- La técnica del ganglio centinela en el CCR puede realizarse eficazmente con costes asumibles.
- La identificación de micrometástasis en los ganglios centinelas permite realizar una estadificación linfática más precisa.
- La importancia clínica radica en que la mejor estadificación permite que pacientes seleccionados puedan recibir quimioterapia adyuvante, lo que podría asociarse con una mejor supervivencia.
- La importancia clínica de las micrometástasis en el CCR es uno de los aspectos más debatidos en la actualidad.



**Figura 1.** Inyección peritumoral del colorante vital.



**Figura 2.** Ganglio centinela teñido con azul de metileno.



**Figura 3.** Identificación de los ganglios centinela mediante gammacámara.

sis. Una de las primeras descripciones del GC fue la realizada por Gould, en 1960, en el cáncer de parótida<sup>13</sup>. Posteriormente, Cavañas describe, en 1977, la técnica del GC en el tratamiento del cáncer de pene<sup>14</sup> mediante la utilización de linfangiografía y, ya entonces, sugiere en su estudio que predice la afectación del resto de ganglios iliofemorales, y recomienda la linfadenectomía selectiva. Morton et al<sup>15</sup> revitalizan el concepto aplicando la técnica al tratamiento del melanoma maligno. Posteriormente, Giuliano describe la técnica en el cáncer de mama<sup>16</sup>. Sin embargo, desde que en 1997 Saha et al<sup>17</sup> comunicaran su experiencia en el cáncer de colon, existe controversia en la literatura médica sobre la utilidad del GC en el CCR.

La base racional de la técnica del GC es que la diseminación linfática desde el tumor sigue un patrón ordenado, secuencial y predecible a través de los conductos linfáticos, y que, por lo tanto, el primer nódulo linfático tiene más posibilidades de atrapar las células neoplásicas.

La principal aplicación clínica de esta técnica es que permite una mejor estadificación ganglionar y, por otra parte, su identificación permite ahorrar linfadenectomías en algunos territorios disminuyendo la morbilidad asociada. Numerosos trabajos publicados confirman la eficacia del estudio del GC en el tratamiento del melanoma maligno y del cáncer de mama<sup>18-21</sup> y su uso forma parte de la práctica clínica habitual. Sin embargo, la utilización de la técnica del GC en las neoplasias gastrointestinales no está todavía validada, debido al elevado número de falsos negativos que han sido atribuidos a las diferencias en las vías de drenaje linfáticos en estos tumores<sup>22</sup>. Así, el CCR, a diferencia de otras neoplasias digestivas, posee características específicas, como la presencia de canales de drenaje linfáticos regulares, que hacen más susceptible la utilización del GC en la estadificación tumoral, aunque no se realiza para modificar la intervención quirúrgica. Sin embargo, los GC en el CCR no tienen una localización uniforme y en un 8-30% el drenaje linfático posee trayectos aberrantes<sup>23</sup>.

#### Técnica de detección del ganglio centinela

Para la detección del GC se pueden realizar técnicas de tinción con colorante vital y/o de marcaje con radioisótopos. Los colorantes más utilizados en los estudios publicados son el azul de isosulfan (Lymphazurin<sup>®</sup>) y azul patente (Patent Blue V<sup>®</sup>, Sulphan blue<sup>®</sup>). Como radiotrazador se ha utilizado sulfuro coloidal marcado con Tc-99m, aunque en la actualidad existen compuestos de albúmina marcada con Tc-99m (Nanocoll<sup>®</sup>). El

radiotrazador permite realizar linfografía preoperatoria para identificar drenajes linfáticos anómalos<sup>25</sup>.

En los centros españoles, el colorante vital utilizado suele ser el azul de metileno, y como radiotrazador se suele utilizar Nanocoll<sup>®</sup>.

#### Técnica del ganglio centinela *in vivo*

Una vez identificada la neoplasia en el momento de la intervención quirúrgica, se procede a la inyección subserosa en los 4 cuadrantes peritumorales del colorante vital (fig. 1). El volumen inyectado varía desde 0,25 a 5 ml, según las series<sup>23</sup>. El colorante se distribuye por las cadenas linfáticas y es atrapado por los ganglios linfáticos, que quedan coloreados (fig. 2). Existen autores que definen el GC como el primer nódulo linfático teñido, mientras que otros consideran GC a todos los ganglios que se han teñido. Por dicho motivo, existe una gran diferencia entre el número de GC aislados y examinados en los diferentes estudios publicados (0-21)<sup>23</sup>. La identificación de los GC se puede realizar en el campo quirúrgico, marcando con un punto de sutura el primer GC, o bien posteriormente, con estudio de campo en la sala de quirófano, ya sea por un cirujano con experiencia o por un patólogo. La visualización de los drenajes linfáticos se puede conseguir si se realiza transiluminación del tejido. En el caso de que el primer nódulo linfático esté invadido por la neoplasia, éste puede no captar el contraste. En este caso, la visualización de los trayectos permiten identificar los ganglios teñidos y señalar el que no lo está, pero ambos deben ser considerados como GC<sup>24</sup>. Una vez extirpada la pieza, se remite al servicio de patología, donde se aíslan todos los ganglios linfáticos. Los GC se procesan con secciones seriadas a intervalos cada 20-40 µm y se analizan con H-E, IHQ como la citoqueratina (CK) y/o técnicas moleculares como la RT-PCR. La IHQ es relativamente sencilla de utilizar y más coste-efectiva que la RT-PCR<sup>23</sup>.

#### Técnica del ganglio centinela *ex vivo*

La inyección del colorante vital se realiza, tras la resección de la pieza quirúrgica, mediante inyección subserosa peritumoral y tras haber realizado una incisión en el borde antimesentérico de la pieza quirúrgica. Posteriormente, la pieza se masajea durante 5 minutos y se debe explorar el mesenterio dentro de los 30 primeros minutos para identificar los GC<sup>25-27</sup>. La ventaja de esta técnica es que no incrementa el tiempo quirúrgico, se puede realizar de una forma estandarizada en todos los seg-

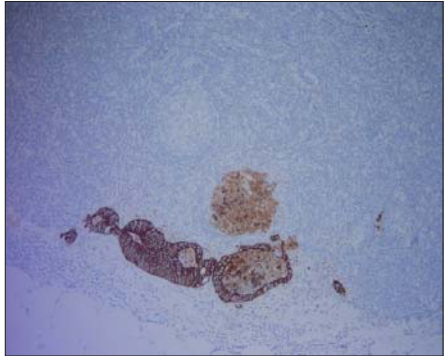


Figura 4. Micrometástasis (CK CAM 5.2).

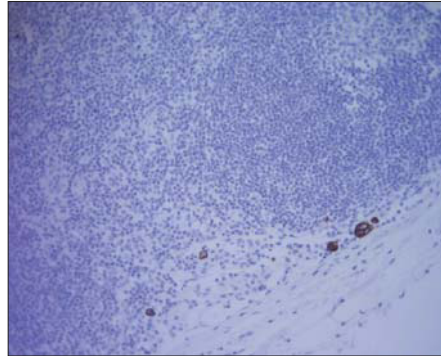


Figura 5. Células aisladas CK+ (CK CAM 5.2).

mentos intestinales y evita los efectos adversos de los colorantes, que, por otro lado, no son habituales (urticaria, reacción anafiláctica, interferencia de la monitorización pulsioximétrica)<sup>28</sup>. Existen estudios que muestran que la utilización de esta técnica puede ser muy útil cuando la técnica *in vivo* no se puede realizar de forma satisfactoria<sup>27,29</sup>.

#### Utilización de radioisótopos

Otro método habitualmente usado para la detección del GC en el cáncer de mama y el melanoma maligno es la utilización de un radiotrazador en conjunción con la sonda-gamma<sup>30,31</sup>. El tecnecio sulfuro coloidal (TSC) ha sido el radiotrazador más utilizado en Estados Unidos. En el melanoma, el cáncer de mama y el CCR puede utilizarse en conjunción con los colorantes vitales o de forma aislada.

Kitagawa et al<sup>32</sup> fueron los primeros en describir esta técnica en el CCR inyectando TSC endoscópicamente en la submucosa peritumoral. Existen autores que realizan la inyección intraoperatoriamente, de manera similar a como se realiza con los colorantes vitales<sup>33</sup>. En este caso, debe tenerse en cuenta que las partículas de TSC son de mayor tamaño que las de los colorantes y precisan más tiempo para ser captadas por los ganglios linfáticos. Sin embargo, el TSC localiza más fielmente el primer ganglio de la cadena que, por otro lado, es el que tiene una mayor probabilidad de estar afectado por la neoplasia<sup>33</sup>. La utilización conjunta de TSC y colorante vital es defendida por diversos autores argumentando que aumenta la detección de GC afectados<sup>33,34</sup>. Esta propuesta no ha sido contrastada por estudios multicéntricos y el azul de isosulfan ha conseguido una mayor aprobación clínica debido a su mejor coste-efectividad.

En nuestro centro para la determinación del GC en el CCR, empleamos la técnica *in vivo*. El cirujano es el que realiza la identificación del GC usando azul de metileno como colorante vital o bien Nanocoll<sup>®</sup> como radiotrazador. El Nanocoll<sup>®</sup> se inyecta endoscópicamente la tarde previa a la intervención quirúrgica. Posteriormente, se realiza la linfogammagrafía preoperatoria, mientras que, mediante sonda-gamma, el GC se detecta en el momento de la intervención quirúrgica (fig. 3).

#### Técnica del ganglio centinela en las intervenciones laparoscópicas

El colorante o radiotrazador puede inyectarse en la submucosa mediante endoscopia preoperatoria o en la subserosa con visualización laparoscópica en el momento de la intervención

quirúrgica. Existen publicaciones que han demostrado la aplicabilidad de esta técnica en cirugía laparoscópica<sup>32-35</sup>.

#### Curva de aprendizaje

A diferencia del melanoma maligno o el cáncer de mama, la curva de aprendizaje de la técnica del GC en el CCR es relativamente corta. El éxito de la identificación del GC es superior al 98% a partir de los primeros 5 casos<sup>36</sup>. Muchas series han demostrado que la experiencia del equipo quirúrgico condiciona el índice de éxitos de la identificación de los GC y que los fallos en su

detección ocurren principalmente en los primeros 50 pacientes<sup>25</sup>. Los estudios multicéntricos en los que participan cirujanos que aportan pocos casos presentan índices de éxito menores<sup>37</sup>. En centros con relativa experiencia, la precisión y la sensibilidad en la determinación del GC es aproximadamente del 95%<sup>38</sup>.

## DISCUSIÓN

La detección del GC oscila en los diferentes estudios publicados entre el 58 y el 98%, y se alcanza una mayor tasa de éxito en las series con un mayor número de pacientes (n > 100 pacientes, 97,8-100%) (tabla 1).

Sin embargo, a pesar de poder detectar el GC, su utilidad en CCR es controvertida. Saha et al<sup>24</sup>, en un estudio multicéntrico realizado en 203 pacientes con cáncer de colon y analizando alrededor de 3.000 ganglios linfáticos, hallaron una significativa mayor frecuencia de afectación metastásica en los GC que en el resto (el 25 frente al 7,4%). Además, el GC resultó ser el único afectado por la neoplasia en el 10% de los casos, mientras que sólo había metástasis en el 0,4% del resto de ganglios linfáticos. Por el contrario, un trabajo reciente, publicado por Redston et al<sup>39</sup>, concluye que, usando H-E, el GC fracasa en la correcta estadificación en un 54% de los casos y que utilizando IHQ presenta una baja sensibilidad para la detección de micrometástasis, así como un alto índice de falsos positivos (20%).

La variabilidad de los resultados presentados en los diferentes trabajos publicados se debe, probablemente, a la falta de uniformidad en los criterios existentes para la definición de micrometástasis, a las técnicas utilizadas en el análisis de los GC (IHQ o RT-PCR), y a la variabilidad en la localización de las neoplasias estudiadas. Con la aplicación de la IHQ, muchos de los trabajos presentan un incremento de la estadificación (alrededor del 20% en los centros con mayor experiencia) pero con una gran variabilidad (4-45%). Hermanek et al<sup>40</sup>, en 1999, presentaron una propuesta de clasificación para intentar unificar los criterios (tabla 2). En este sentido, la mayor parte de autores consideran actualmente micrometástasis a los grupos de células tumorales de 0,2 a 2 mm (fig. 4). Sin embargo, hay que tener precaución en la interpretación de los resultados de las células aisladas citoqueratina positivas (CK+), debido a su falta de especificidad (fig. 5). Actualmente, está discutido si estas células son realmente neoplásicas o son células apoptóticas o mesenquimales dege-

**Tabla 1.** Técnica de detección del ganglio centinela en el cáncer colorrectal (1999-2006)

Año	Autores	n	Técnica	Localización	IHQ	Ident. (%)	FN (%)	GC solo (%)	Upstg
1999	Joosten et al <sup>52</sup>	50	PB	CR	Sí	70	55	-	4
1999	Cserni et al <sup>53</sup>	25	PB	CR	No	96	38	8 (2/25)	-
2000	Saha et al <sup>86</sup>	86	L	CR	Sí	99	9	17 (15/86)	8
2001	Merrie et al <sup>55</sup>	26	PB/L	C	No	88	45	-	8
2001	Wong et al <sup>26</sup>	26	L	CR	Sí	92	6	19 (5/26)	15
2001	Esser et al <sup>56</sup>	31	L	CR	No	58	33	11 (2/18)	-
2001	Feig et al <sup>57</sup>	48	L	C	Sí	98	38	0 (0/48)	-
2001	Saha et al <sup>38</sup>	203	L	CR	Sí	98	10	18 (36/203)	14
2002	Fitzgerald et al <sup>58</sup>	26	L	CR	Sí	88	29	8 (2/26)	8
2002	Paramo et al <sup>36</sup>	55	L	C	Sí	82	7	16 (9/55)	11
2002	Bilchik et al <sup>25</sup>	100	L	CR	Sí	97	4	22 (22/100)	24
2002	Bendavid et al <sup>59</sup>	20	L	C	Sí	90	0	25 (5/20)	25
2002	Kitagawa et al <sup>60</sup>	56	Tc-99	SR	No	91	18	-	-
2002	Broderick-Villa et al <sup>61</sup>	51	L	CR	Sí	90	50	2 (1/51)	2
2003	Trocha et al <sup>33</sup>	48	L/Tc-99	CR	Sí	98	16	38	21
2003	Bembenek et al <sup>62</sup>	48	Tc-99	R	Sí	96	56	39	23
2004	Bertoglio et al <sup>5</sup>	26	PB	CR	No	92,3	22	-	29
2004	Saha et al <sup>24</sup>	209	L	C	Sí	100	9,4	38,8 (33/85)	13
2004	Bertagnoli et al <sup>37</sup>	72	L	C	No	94	54	3 (2/72)	-
2005	Cogdinola et al <sup>63</sup>	56	PB	CR	Sí	100	11	37,5 (21/56)	37,5
2006	Saha et al <sup>51</sup>	500	PB	CR	Sí	97,8	10,1	41,1 (85/207)	26,1
2006	Redston et al <sup>39</sup>	72	PB	C	Sí	92	12-54	70 (26/37)	38-70

C: colon; CR: colorrectal; GC solo +: porcentaje de ganglios centinela positivos, el resto, ganglios linfáticos negativos; Ident.: tasa de identificación del ganglio centinela; IHQ: inmunohistoquímica; L: Lymphazurin®; PB: Patent Blue®; R: recto; SR: sigma y recto; Tc-99: tecnecio 99-m; Upstg: porcentaje de incremento de la estadificación.

nerativas. Además, estas células aisladas CK+ pueden aparecer hasta en un 20% en procesos benignos<sup>39</sup>.

Por otro lado, la sensibilidad de las técnicas habituales, incluyendo la IHQ, no es lo suficientemente alta para detectar la totalidad de las metástasis, por lo que se planteó la utilización de técnicas más sensibles como la RT-PCR<sup>41</sup>. Mori et al<sup>42</sup> estudiaron carcinomas gastrointestinales y de pulmón evaluando la presencia de metástasis en ganglios linfáticos mediante la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) que codifica el antígeno carcinoembrionario (CEA), y detectaron un aumento de sensibilidad del 26 al 66% en ganglios linfáticos histológicamente negativos. Además, Lockett et al<sup>43</sup>, en un estudio realizado en 35 pacientes con cáncer de pulmón sin afectación linfática, afirmaron que la RT-PCR es más sensible y económica que el análisis patológico con IHQ+.

La tasa de falsos negativos (TFN), definida como GC negativo con al menos otro ganglio linfático afectado por la neoplasia, es variable (5-56%) y depende, en gran medida, de la definición que se utiliza para considerar micrometástasis (tabla 1).

**Tabla 2.** Clasificación de las micrometástasis

<b>pN0</b>	Sin metástasis linfática con H-E. Sin examen con IHQ
<b>pN0(i-)</b>	Sin metástasis linfática con H-E. Sin hallazgos con IHQ
<b>pN0(i+)</b>	Sin metástasis linfática con H-E. Células aisladas o grupos celulares inferiores a 0,2 mm con IHQ
<b>pN1(mi)</b>	Sin metástasis linfática con H-E. Grupos celulares de 0,2 a 2 mm con IHQ
<b>pN0(mol-)</b>	Sin metástasis linfática con H-E. Sin hallazgos con técnicas de análisis molecular
<b>pN0(mol+)</b>	Sin metástasis linfática con H-E. Positividad con técnicas de análisis molecular

H-E: hematoxilina-eosina; IHQ: inmunohistoquímica.

Así, existen autores que han utilizado la proporción de falsos negativos divididos por la suma de los falsos negativos más los verdaderos positivos (o 1-sensibilidad)<sup>44,45</sup>. Sin embargo, la TFN es un parámetro que, en el CCR, presenta una menor relevancia clínica si lo comparamos con otras neoplasias, como en el cáncer de mama o el melanoma maligno, dado que en el CCR la intervención quirúrgica no se ve modificada, estos pacientes pueden ser estadificados correctamente y no presentan variación en el tratamiento adyuvante. Por último, un factor que contribuye a aumentar la TFN es el volumen de colorante inyectado, habitualmente 1-2 ml, pero que en función del tamaño tumoral debe ser mayor, y se recomienda 0,5 ml por cada centímetro de diámetro tumoral<sup>46</sup>.

Uno de los aspectos más debatidos actualmente se centra en determinar el significado biológico de las células aisladas CK+ y la importancia clínica de las micrometástasis en los ganglios linfáticos del CCR. Existen estudios que demuestran una peor supervivencia en los pacientes con micrometástasis<sup>47,48</sup>, mientras que otros no muestran diferencias<sup>49,50</sup>.

Saha et al<sup>51</sup>, en un estudio multicéntrico retrospectivo en un total de 868 pacientes con CCR y un seguimiento mínimo de 2 años, han publicado recientemente que los pacientes estratificados con técnica de GC presentan, significativamente, una menor tasa de recurrencia neoplásica (el 7 frente al 25%). Los autores atribuyen estos resultados a que los pacientes en los que

se detectaban micrometástasis recibían quimioterapia adyuvante, puesto que la técnica quirúrgica y el seguimiento fueron similares en ambos grupos.

## CONCLUSIONES

La técnica de determinación del GC en el CCR puede realizarse eficazmente con costes asumibles. El estudio del GC permite realizar una mejor estadificación linfática, puesto que es capaz de identificar micrometástasis, y se considera que estos pacientes tienen un alto riesgo de recurrencia neoplásica.

La importancia clínica radica en que la mejor estadificación permite que pacientes seleccionados puedan recibir quimioterapia adyuvante, lo que podría traducirse en una mejor supervivencia. Sin embargo, existen aspectos controvertidos en relación con la importancia clínica de las micrometástasis en el CCR, por lo que son necesarios más estudios prospectivos para poder sentar las bases del tratamiento adyuvante asociado a los resultados de esta técnica.

## BIBLIOGRAFÍA



● Importante ● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Goligher J. Incidencia y anatomía patológica del carcinoma de colon y recto. En: Goligher J, editor. Cirugía del ano recto y colon. 2.ª edición. Barcelona: Salvat Editores; 1987. p. 412-6.
2. Adell-Carceller R, Segarra-Soria MA, Pellicer-Castell, et al. Impacto en el número de ganglios negativos examinados en la evolución de los pacientes con cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 2004;76:16-9.
3. National Institutes of Health Consensus Statement. Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer. Bethesda: National Institutes of Health; 1990.
4. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluoracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med*. 1995;122:321-6.
5. Bertoglio S, Sandrucci S, Percivale P, et al. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy in the pathologic staging of colorectal cancer patients. *J Surg Oncol*. 2004;85:166-70.
6. Cohen AM, Treniterra S, Candela F, et al. Prognosis of node positive cancer. *Cancer*. 1991;67:1859-61.
7. Cohen AM, Kelsen D, Saltz L, et al. Adjuvant therapy for colorectal cancer. *Curr Probl Surg*. 1997;34:601-76.
8. Herrera-Ornelas L, Justiniano J, Castillo N, et al. Metastases in small lymph nodes from colon cancer. *Arch Surg*. 1987;122:1253-6.
9. Rodríguez-Bigas MA, Maamoun S, Weber TK, et al. Clinical significance of colorectal cancer: metastases in lymph nodes < 5 mm in size. *Ann Surg Oncol*. 1996;3:124-30.
10. Crucitti F, Doglietto GB, Bellantone R, et al. Accurate specimen preparation and examination is mandatory to detect lymph nodes and avoid understaging in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 1992;51:153-7.
11. Haboubi NY, Clark P, Kaftan SM, Schfield PF. The importance of combining xylene clearance and immunohistochemistry in the accurate staging of colorectal carcinoma. *J R Soc Med*. 1992;85:386-8.
12. Scott KW, Grace RH, Gibbons P. Five-year follow-up study of the fat clearance technique in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:126-8.
13. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960;13:77-8.
14. Cabanas R. An approach to the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39:456-66.
15. Morton DL, Wen DL, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-9.
16. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220:391-401.
17. Saha S, Ganatra BK, Gauthier J, et al. Localization of sentinel lymph node (SLN) in colon cancer (CtCa). A feasibility study [abstract 80]. Society of Surgical Oncology Cancer Symposium Abstract Book: 1997:54(A80).
18. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, et al. Histologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg*. 1997;226:271-8.
19. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet*. 1997;349:1864-7.
20. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res*. 1995;5:255-60.
21. Langer I, Marti WR, Guller U, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg*. 2005;241:152-8.
22. Mayurama K, Sasao M, Kinoshita T, et al. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph node dissection. *Langenbecks Arch Surg*. 1999;384:149-57.
23. Stojadinovic A, Allen PJ, Protic M, et al. Colon sentinel lymph node mapping: practical surgical applications. *J Am Coll Surg*. 2005;201:297-313.
24. ● Saha S, Dan AG, Beutler T, et al. Sentinel node lymph mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol*. 2004;31:374-81.
25. Bilchik AJ, Nora D, Tollenaar RA, et al. Ultrastaging of early colon cancer using lymphatic mapping and molecular analysis. *Eur J Cancer*. 2002;38:977-85.
26. Wong JH, Steineman S, Calderia C, et al. Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*. 2001;233:515-21.
27. Wood TF, Saha S, Morton DL, et al. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: in vivo, ex vivo, and laparoscopic techniques. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:150-7.
28. Johnson DS, Wong JH. The impact on nodal staging of lymphatic mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Semin Oncol*. 2004;31:403-8.
29. Tsoulfas GJ, Wood TF, Spirt M, et al. A novel lymphatic mapping technique to improve localization and staging of early colon cancer during laparoscopic colectomy. *Ann Surg*. 2002;68:561-6.
30. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg*. 1994;220:759-67.
31. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2:335-40.
32. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. The roles of the sentinel node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am*. 2000;80:1789-809.
33. Trocha S, Nora D, Saha S, et al. Combination probe and dye-directed lymphatic mapping detects micrometastases in early colorectal cancer. *J Gastrointestinal Surg*. 2003;7:340-6.

REVISIÓN TÉCNICA DIAGNÓSTICA

Utilidad del ganglio centinela en el cáncer colorrectal

R. Hernando Tavira y F. Junquera Flórez

34. Saha, Dan AG, Berman B, et al. Lymphazurin 1% versus 99mTc sulfur colloid for lymphatic mapping in colorectal tumors: a comparative analysis. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:21-6.
35. Wood TF, Spirt M, Rangel D, et al. Lymphatic mapping improves staging during laparoscopic colectomy for cancer. *Surg Endosc.* 2001;15:715-9.
36. Paramo JC, Summerall J, Poppiti R, et al. Validation of the sentinel node mapping in patients with colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:550-4.
37. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg.* 2004;240:624-30.
38. Saha S, Bilchick A, Wiese D, et al. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique—a multicenter trial. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:94S-8S.
39. ●● Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol.* 2006;24:841-2.
40. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, et al. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer.* 1999;86:2668-73.
41. Rosenberg R, Hoos A, Mueller J, et al. Impact of cytokeratin-20 and carcinoembryonic antigen mRNA detection in regional lymph nodes of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2000;83:1323-9.
42. Mori M, Mimori K, Inoue H, et al. Detection of cancer micrometastases in lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Res.* 1995;55:3417-20.
43. Lockett MA, Metcalf JS, Baron PL, et al. Efficacy of reverse transcriptase-polymerase chain reaction screening for micrometastasis disease in axillary lymph nodes of breast cancer patients. *Am Surg.* 1998;64:539-43.
44. Feig BW, Curley S, Lucci A, et al. A caution regarding lymphatic mapping in patients with colon cancer. *Am J Surg.* 2001;182:707-12.
45. Wiese DA, Saha S, Badin J, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1759-63.
46. Viehl CT, Hamel CT, Marti WR, et al. Identification of sentinel lymph nodes in colon cancer depends on the amount of dye injected relative tumor size. *World J Surg.* 2003;27:1285-90.
47. Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49: correlation with long-term survival. *Cancer.* 1994;73:563-9.
48. Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, Van de Velde CJH, et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1998;339:223-8.
49. Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, et al. The prognosis significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. *J Pathol.* 1994;172:183-7.
50. Nakanishi Y, Ochiai A, Yamauchi Y, et al. Clinical implications of lymph node micrometastases in patients in colorectal cancers: a case control study. *Oncology.* 1999;57:276-80.
51. ●● Saha S, Seghal R, Patel M, et al. A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am J Surg.* 2006;191:305-10.
52. Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, et al. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg.* 1999;86:482-6.
53. Cserni G, Vajda K, Tarjan M, et al. Nodal staging of colorectal carcinomas from quantitative and qualitative aspects. Can lymphatic mapping help staging? *Pathol Oncol Res.* 1999;5:291-6.
54. Saha S, Wiese D, Badin J, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:120-4.
55. Merrie AE, Van Rij AM, Phillips LV, et al. Diagnostic use of the sentinel node in colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:410-7.
56. Esser S, Reilly WT, Riley LB, et al. The role of the sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:850-4.
57. Feig BW, Curley S, Lucci A, et al. A caution regarding lymphatic mapping in patients with colon cancer. *Am J Surg.* 2001;182:707-12.
58. Fitzgerald TL, Khalifa MA, Al Zahrani M, et al. Ex vivo sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer: a feasibility study. *J Surg Oncol.* 2002;80:27-32.
59. Bendavid Y, Latulippe JF, Younan RJ, et al. Phase I study on sentinel lymph node mapping in colon cancer: a preliminary report. *J Surg Oncol.* 2002;79:81-4.
60. Kitagawa Y, Wantanebe M, Hasegawa H, et al. Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1476-80.
61. Broderick-Villa G, Ko A, O'Connell TX, et al. Does tumor burden limit the accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer? *Cancer J.* 2002;8:445-50.
62. Bembek A, Rau B, Moesta T, et al. Sentinel lymph node biopsy in rectal cancer—not yet ready for routine clinical use. *Surgery.* 2004;135:498-505.
63. ● Codignola C, Zorzi F, Zaniboni A, et al. Is there any role for sentinel node mapping in colorectal cancer staging? Personal experience and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35:645-50.