

# CÁNCER DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

## ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA

LUISA ELENA GIL MARTÍNEZ, HANOI ROJAS BUSTAMANTE, JOSÉ FRANCISCO MATA, GUSTAVO PARTHE, JORGE TAHAN, ROBERT DE ANDRADE

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA, HOSPITAL MILITAR "DR. CARLOS ARVELO", CARACAS, VENEZUELA.

### RESUMEN

**OBJETIVOS:** El estudio del ganglio centinela es un procedimiento actualmente válido para melanoma y cáncer de mama. Su utilidad en el cáncer gastrointestinal aún está en investigación, sin embargo, su aplicación podría mejorar la estadificación ganglionar, influyendo en la terapéutica y el pronóstico en este tipo de cáncer. Evaluamos la factibilidad del método en pacientes con diagnóstico de cáncer gastrointestinal. **MÉTODOS:** En el período comprendido entre agosto de 2001 y mayo de 2004, se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico y colónico en estadios tempranos. Al inicio de la cirugía, se inyectó en forma peritumoral y subserosa 1 mL de azul patente. Una vez identificado y extirpado el ganglio centinela, se procedió a la cirugía habitual. A los ganglios centinela cuyo estudio histopatológico con coloración con hematoxilina y eosina fue negativo, se les realizaron estudios de inmunohistoquímica. **RESULTADOS:** Se incluyeron nueve pacientes, de los cuales, cinco con adenocarcinoma gástrico y cuatro con adenocarcinoma de colon. El porcentaje de detección del ganglio centinela fue de 66,6 %. El promedio de ganglios centinela por paciente fue 1,16. Dos ganglios centinela (33 %) fueron positivos, uno de ellos (16 %) por inmunohistoquímica. Se observó 16 % de metástasis en salto. No hubo falsos negativos ni drenaje linfático aberrante. **CONCLUSIONES:** El mapeo linfático es un procedimiento factible y sencillo que incrementa la posibilidad de detección de micrometástasis.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, estómago, colon, diagnóstico, ganglio centinela.

Recibido: 20/07/2005 Revisado: 20/08/2005

Aceptado para Publicación: 29/09/2005

Correspondencia: Dra. Luisa Gil

Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

Caracas, Venezuela

Teléfono: (416)6063773 - E-mail: luisagil@cantv.net

### SUMMARY

**OBJECTIVES:** Sentinel lymph node detection is a validated procedure for melanoma and breast cancer. Its use in gastrointestinal neoplasms is still under investigation. This procedure could improve lymph node staging, thus influencing treatment and prognosis in this type of cancer. We evaluate the feasibility of use this method in patients with diagnosis of gastrointestinal cancer. **METHODS:** Between August 2001 and May 2004, we included patients with histological diagnosis of early stage gastric and colon adenocarcinoma. At the beginning of the surgical proceeding, 1 mL of patent blue dye was injected around the tumor and in the subserous. The sentinel lymph node was identified during the surgical procedure. Surgery was then continued in the usual manner. Hematoxylin and eosin negative sentinel lymph nodes were studied with immunohistochemistry stain. **RESULTS:** Nine patients were included, five with a diagnosis of gastric adenocarcinoma and four with a diagnosis of colonic adenocarcinoma. The sentinel lymph node detection rate was 66.6 %. The average number of sentinel nodes dissected in each case was 1.16. Two sentinel lymph nodes (33 %) were positive. One node (16 %) had micrometastatic disease detected by immunohistochemistry. Skip metastasis were observed in one case (16 %). There were no false negatives or aberrant lymphatic drainage. **CONCLUSIONS:** The lymphatic mapping is a feasible procedure that increases the possibility of detection of micrometastasis.

**KEY WORDS:** Cancer, stomach, colon, diagnosis, Sentinel lymph node.

### INTRODUCCIÓN

# E

l cáncer es la segunda causa de muerte en Venezuela. El carcinoma del

sistema digestivo constituyó para el año 2001 la principal causa de muerte por cáncer<sup>(1)</sup>.

El estado de los ganglios linfáticos regionales es importante en la estadificación y pronóstico de las neoplasias gastrointestinales. El concepto de ganglio centinela (GC) como la primera estación linfática de drenaje de un tumor primario ha tenido un rápido ascenso en su aplicación clínica en tumores sólidos como en los casos de melanoma y cáncer de mama<sup>(2)</sup>, porque, reduce la morbilidad al disecar en forma selectiva las cadenas ganglionares, y además, proporciona al patólogo la posibilidad de mayor focalización en la evaluación de los ganglios linfáticos<sup>(3-6)</sup>. El drenaje linfático es específico para cada región anatómica, sin embargo, pueden existir variaciones o alteraciones debidas a enfermedades crónicas, cirugías y otros<sup>(7)</sup>.

En los tumores sólidos gastrointestinales la diseminación metastásica a los ganglios linfáticos clásicamente está descrita en forma centrífuga. Las evidencias científicas recientes contradicen esta afirmación encontrando una alta incidencia de metástasis en salto. Debido a esto existe escepticismo en la aplicación del concepto de GC en este tipo de cáncer<sup>(8)</sup>, sin embargo, este procedimiento se ha descrito recientemente en casos de cirugía colorrectal abierta<sup>(5,9)</sup>, en tumores clínicamente negativos para metástasis ganglionares o limitados a la capa muscular propia o a la submucosa. Su utilidad aún es incierta por la alta incidencia de metástasis en salto.

El propósito de aplicar este procedimiento es detectar las micrometástasis ganglionares en casos con baja incidencia o baja probabilidad de afectación linfática. Los casos de tumores avanzados son excluidos, debido a la posibilidad de falsos negativos por obstrucción o alteración del trayecto de drenaje linfático<sup>(10)</sup>. El mapeo linfático puede orientar en forma focalizada al patólogo en la detección de micrometástasis, las cuales, pudieran estar presentes hasta en un 30 % de los pacientes con cáncer colorrectal

clasificados como ganglios negativos pero que posteriormente recurren<sup>(11)</sup>. El drenaje linfático aberrante aparece entre 0 % y 10% de los casos<sup>(3)</sup>, por lo que la identificación de ganglios marcados fuera del territorio de resección estándar, podrían influir en la extensión del procedimiento quirúrgico.

El objetivo del presente trabajo es de establecer si el estudio del GC es un procedimiento factible para determinar el estado ganglionar en pacientes con cáncer gastrointestinal en estadios tempranos, así como, determinar el patrón de diseminación linfática de este tipo de neoplasias.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo en pacientes con cáncer del tracto digestivo tratados quirúrgicamente en el Departamento de Cirugía General del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" de Caracas, entre agosto de 2001 hasta mayo de 2004. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado al ser incluidos en el estudio. Fueron excluidos aquellos pacientes con doble primario sincrónico, casos con evidencia imaginológica o intraoperatoria de enfermedad avanzada o presencia de metástasis, carcinomatosis peritoneal, cirugía abdominal previa y tratamiento oncológico neoadyuvante. Entre los estudios de extensión se incluyeron el ultrasonido abdominal, tomografía axial computarizada (TAC) y marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el CA19-9<sup>(12)</sup>.

Las variables consideradas fueron el sexo, la edad, niveles de marcadores tumorales, localización y extensión del tumor primario, la identificación del GC y la evaluación microscópica del ganglio centinela mediante métodos habituales o inmunohistoquímica (IHQ). La estadificación patológica se realizó según la clasificación TNM del AJCC de 2002<sup>(13)</sup>. Se consideraron ganglios proximales aquellos ubicados a 3 cm o menos del tumor

primario. Las micrometástasis ganglionares fueron definidas como la infiltración metastásica en los ganglios linfáticos con un tamaño entre 0,2 mm y 2 mm.

Al grupo a estudiar, se le realizó previa identificación macroscópica de la lesión, infiltración a nivel subseroso y peritumoral de colorante azul patente V® con jeringa de insulina, esperándose diez minutos para evidenciar la diseminación del colorante a través de los trayectos linfáticos (Figura 1), y permitir la visualización de los mismos hasta la coloración del primer, segundo o incluso tercer ganglio linfático (Figura 2). Se procedió posteriormente a la disección y exéresis del ganglio centinela, el cual, fue enviado por separado para su estudio histológico. Posteriormente se procede a la resección oncológica del tumor empleando la técnica quirúrgica habitual.

Los especímenes quirúrgicos se procesaron por el método histológico convencional; a las muestras identificadas como GC se les realizó observación macroscópica y estudio histológico. En aquellos casos donde no se observó neoplasia en dichos GC, se les realizó estudios inmunohistoquímicos. Se disecaron y estudiaron el resto de los ganglios que acompañan al espécimen quirúrgico por el método histopatológico convencional. Se registraron datos pertinentes tales como: tipo y dimensión tumoral, número de ganglios linfáticos y su condición, grado de infiltración y la presencia de embolismo vascular sanguíneo y/o linfático. Para la realización de la inmunohistoquímica se empleó una técnica de polímero marcado con peroxidasa conjugado; al anticuerpo secundario se le realizaron inmunorreacciones para investigar los antígenos de citoqueratina AE1/AE2 (queratina prediluido, Dako®).

Los pacientes recibieron tratamiento adyuvante según la consideración del Departamento de Oncología Médica de esta institución. En los controles sucesivos se incluyeron estudios de imágenes, endoscópicos y de marcadores



Figura 1. Visualización de vasos linfáticos en mesocolon.



Figura 2. Ganglio centinela en cáncer gástrico identificado con azul patente.

tumorales.

Para el análisis estadístico, el método aplicado a los datos recolectados fue estadística descriptiva. Se tabularon los datos empleando una hoja de cálculo de Microsoft Excel®. Se describieron las variables nominales en frecuencia y porcentaje. La información se presenta fundamentalmente en forma de cuadros. Se realizó la prueba de Kappa de Cohen para establecer la concordancia entre el estudio histopatológico con hematoxilina y eosina e IHQ del GC, considerándose concordancia entre las variables con Kappa mayor de 0,4 ( $K > 0,4$ ).

## RESULTADOS

Entre agosto de 2001 y mayo de 2004 se incluyeron en el protocolo de detección de ganglio centinela a 11 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma del sistema digestivo. Se excluyeron dos casos, uno por enfermedad metastásica hepática evidenciada en el acto quirúrgico y otro cuya biopsia definitiva fue linfoma gástrico, quedando un total de 9 casos, cinco adenocarcinomas gástricos (55,5 %) y cuatro adenocarcinomas de colon (44,5 %). Tres pacientes eran del sexo femenino (33,3 %) y seis del sexo masculino (66,6 %), con una edad promedio de 67,3 (rango: 61 a 84 años).

En el preoperatorio se realizó a todos los pacientes TAC y ultrasonido abdominal, todos negativos para enfermedad metastásica. El CA 19-9 se realizó en 8 pacientes encontrándose normales en todos ellos. En 6 de estos pacientes se identificó el GC con colorante (4 tumores primarios gástricos y 2 primarios de colon). El antígeno carcinoembrionario se realizó en 6 pacientes (3 con adenocarcinoma gástrico y 3 con adenocarcinoma de colon) encontrándose elevado en dos casos, uno gástrico y otro de colon. En ambos casos se identificó el GC. El promedio fue de 17,7 mg/mL (0,6 mg/mL - 9,5 mg/mL).

Identificación del ganglio centinela en adenocarcinoma gástrico: en el primer caso el tumor se ubicó en la unión esófago-gástrica, identificándose el GC en la región pericardial derecha. En dos casos la lesión primaria se localizaba en la curvatura menor hacia la cara posterior; en uno se detectó un GC proximal al tumor y en el otro sólo se visualizaron trayectos linfáticos sin evidencia de ganglio. En el cuarto caso el tumor estaba localizado en la cara posterior hacia la curvatura mayor, identificándose un GC proximal al tumor. En el último caso la lesión se ubicaba en el fundus gástrico en la cara posterior, detectándose un ganglio centinela distal al tumor primario. El porcentaje de

identificación del ganglio centinela fue de 80 % (4 casos).

Identificación del ganglio centinela en adenocarcinoma de colon: tres tumores se localizaron en el colon descendente. En dos de estos casos el GC se ubicó proximal al tumor y en el otro se visualizaron trayectos linfáticos coloreados sin evidencia de ganglio. El cuarto tumor estaba ubicado en la unión rectosigmoidea, no identificándose el GC. El porcentaje de identificación del ganglio centinela fue de 50 % (2 casos).

El GC se coloreó en 6 (66,6 %) de los 9 pacientes. El ganglio centinela se ubicó proximal al tumor en cinco pacientes (83,3 %). El total de ganglios resecados en los 9 pacientes fue de 97 con un promedio de 10,77 ganglios por paciente (rango de 3 - 21). Siete ganglios fueron centinelas, resultando positivos para metástasis 2 ganglios (2 % de la totalidad de los ganglios y 33 % de la totalidad de ganglios centinela) (Cuadro 1). El promedio de GC por paciente fue de 1,16.

De los 2 GC positivos para enfermedad metastásica, ambos correspondientes a dos pacientes con adenocarcinoma gástrico, uno se diagnosticó mediante estudio histológico con hematoxilina y eosina, encontrándose además, en este caso, metástasis ganglionares en ganglios no centinelas. El otro fue detectado al realizarle

**Cuadro 1.** Distribución de metástasis en ganglios centinelas y ganglios no centinelas

Estado de ganglios	Ganglios linfáticos			
	G	C	N	%
Total ganglios	54	43	97	100
Total ganglios negativos	39	43	82	85
Total ganglios positivos	15	0	15	15
Ganglio positivo no centinela	13	0	13	13
Ganglio centinela identificado	4	3	7	7
Ganglio centinela positivo	2	0	2	2

G: Gástrico; C: Colon; N: Total



estudio IHQ, previa coloración con hematoxilina y eosina negativa. Este paciente tenía un ganglio no centinela proximal al tumor positivo para metástasis con hematoxilina y eosina y el GC distal al tumor positivo. Este hallazgo cambió el estadio del paciente de II a IIIA. El resto de los GC fueron negativos al estudio con hematoxilina y eosina e IHQ. En ningún caso se encontró metástasis ganglionar en ganglios no centinela sin metástasis en el GC, es decir, no hubo falsos negativos.

## DISCUSIÓN

La identificación del GC ha sido aplicada en distintos tumores sólidos, siendo utilizada recientemente en el cáncer gastrointestinal con un porcentaje de detección que varía entre 91 % y 95 %<sup>(5,8,14,15)</sup>. En nuestra serie, el porcentaje de detección fue de 66,6 %; esto puede ser debido a la curva de aprendizaje para la realización de la técnica.

La determinación del GC con azul patente en el adenocarcinoma gástrico fue de 80 %, siendo esta cifra menor que lo reportado en la literatura internacional, que oscila entre 90 % a 99 %<sup>(16-19)</sup>. Con respecto al adenocarcinoma de colon obtuvimos un 50 % de detección del ganglio centinela, mientras que los porcentajes referidos por otros autores fluctúan desde 58 % reportado por Eser y col.<sup>(20)</sup>, hasta 100 % en otras series<sup>(21-26)</sup>. En Venezuela en un estudio de 16 casos con diagnóstico de adenocarcinoma de colon realizado en el Hospital Oncológico Padre Machado el porcentaje de identificación fue de 62,5 %<sup>(9)</sup>. Algunos autores proponen inyectar mayor volumen de colorante vital, y esperar más tiempo para la diseminación del mismo, con la finalidad de elevar los porcentajes de detección del ganglio centinela<sup>(27)</sup>.

El promedio de GC identificados fue de 1,16 por paciente, lo que coincide con la literatura<sup>(24,28)</sup>. Dichos ganglios son reportados positivos en rangos variables entre 20 % y 42 %

en las diversas series internacionales<sup>(5,9,21,24,29)</sup>. De los 6 casos en los que se evidenció el GC en esta serie, 2 (33 %) resultaron positivos para metástasis.

Las diferentes series reportan un porcentaje de falsos negativos que varía entre 0 % y 10 %<sup>(21,23,30,31)</sup>. En Venezuela, Rodríguez y col.<sup>(9)</sup>, observaron un 20 %. No se observaron falsos negativos en nuestra serie.

El estudio anatomopatológico del GC cambió el estadio de un paciente con adenocarcinoma gástrico de II a IIIA, con la detección de metástasis por IHQ en un GC distal al tumor. Miwa<sup>(16)</sup>, en una serie de 163 pacientes encontró que la identificación de metástasis en el GC puede cambiar la estadificación del paciente. Sin embargo, la presencia de micrometástasis es un tema de debate actual debido a que se desconoce su verdadero valor pronóstico y rol en la sobrevida, aunque la mayoría de los autores considera que modifica el estadio, y por ende, tiene un efecto negativo en el pronóstico<sup>(31)</sup>. La literatura reporta un porcentaje de detección de micrometástasis que varía entre 8 % y 29 %<sup>(5,21,23,32-34)</sup>. En nuestro estudio sólo se encontró un caso de micrometástasis por IHQ (16 %). El resto de los ganglios que fueron negativos por hematoxilina y eosina, también lo fueron por IHQ. La concordancia entre la detección de micrometástasis con hematoxilina y eosina e IHQ parece variar de una serie a otra. Rodríguez y col.<sup>(9)</sup>, reportan una concordancia del 100 % entre ambos métodos. Estos resultados podrían depender del enfoque de patólogo, números de cortes al ganglio, el método y el número de casos de las series.

La incidencia de metástasis en salto se reporta en la mayoría de los trabajos revisados hasta en 10 %<sup>(28,31)</sup>. Kosaka y col.<sup>(35)</sup>, en una serie de 51 pacientes con cáncer gástrico reportaron 15 %. En nuestra serie se observó un caso de metástasis en salto en un paciente con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, lo cual, corresponde al 16 %, sin embargo, constituye

una serie pequeña.

El porcentaje de drenaje linfático aberrante es reportado en la literatura en rangos que varían desde 0 % a 10 %<sup>(3,11,31)</sup>. Bilchik y col.<sup>(36)</sup>, en una serie de 126 casos de cáncer gastrointestinal reportaron 8 % de drenaje linfático aberrante. Tsioulis y col.<sup>(5)</sup>, también reportaron 8 %. En estos casos se realizó un procedimiento quirúrgico más extendido, ampliándose la disección ganglionar. No observamos drenaje linfático aberrante en nuestra serie.

No se evidenció concordancia entre el estado del GC y la presencia de embolismo linfático y/o sanguíneo, a pesar de que se ha reportado el peor pronóstico cuando hay presencia de los mismos<sup>(31)</sup>. No observamos relación entre grado de invasión del tumor en la pared del órgano y la identificación y presencia de enfermedad metastásica en el GC. Tsioulis y col.<sup>(5)</sup>, establecieron que la identificación del GC puede

estar en relación con el tamaño del tumor primario, aumentando la posibilidad de identificación del mismo en relación con esta variable.

La identificación del ganglio centinela en pacientes con adenocarcinoma del tracto gastrointestinal es un procedimiento factible y sencillo que puede ayudar al cirujano en algunos casos a modificar la extensión de la disección ganglionar de acuerdo a la ubicación del ganglio. Orienta al patólogo en la determinación de metástasis ganglionar, al realizar un estudio más minucioso de estos ganglios, lo cual, aumenta la precisión en el diagnóstico histológico.

La detección de micrometástasis por el estudio inmunohistoquímico del ganglio centinela podría hacer más precisa la estadificación de tumores clasificados inicialmente como nodo negativos. Esto puede tener impacto en el tratamiento adyuvante y en el pronóstico de estos pacientes.

---



---

## REFERENCIAS

1. Anuario de Epidemiología y Estadística Vital del Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social. Edición única. Editada por el Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social. Año 2001.
2. Leong SP. Selective sentinel lymphadenectomy for malignant melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003;83(1):157-185.
3. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current status of sentinel lymph node mapping and biopsy: Facts and controversies. *Oncologist.* 2003;8(1):59-68.
4. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph-node dissection. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384(2):149-157.
5. Tsioulis GJ, Wood TF, Morton DL, Bilchik AJ. Lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes upstage gastrointestinal neoplasms. *Arch Surg.* 2000;135(8):926-932.
6. Saha S, Wiese D, Badin J, Beutler T, Nora D, Ganatra BK, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(2):120-124.
7. Moore K. Anatomía con Orientación Clínica. 3ª edición. Editorial Médica Panamericana; 1993:26-28.
8. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am.* 2000;80(6):1799-1809.
9. Rodríguez A, Hernández R, Briceño JM, Krygier A, Parada D, Maissi S, et al. Ganglio centinela en cáncer de colon con técnica de azul patente V. *Rev Venez Oncol.* En prensa 2005.
10. Poste G, Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature.* 1980;283(5743):139-146.
11. Saha S, Nora D, Wong JH, Weise D. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer-a review. *Surg Clin North Am.* 2000;80(6):1811-1819.

12. DeVita J, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1997.
13. Beahrs O, Henson D, Hutter R, Kennedy B. *American Joint Commission on Cancer Manual for Staging of Cancer*. 3ª edición. Filadelfia: Lippincott; 2002.
14. Bilchik AJ, Giuliano A, Essner R, Bostick P, Kelemen P, Foshag LJ, et al. Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am*. 1998;4(6):351-358.
15. Kitagawa Y, Kubota T, Ando N. Sentinel node navigation for esophageal, gastric and colorectal cancer. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology*. San Francisco, CA 2001:2280.
16. Miwa K. Sentinel node concept and its application for cancer surgery. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 2000;101(3):307-310.
17. Aikou T, Higashi H, Natsugoe S, Hokita S, Baba M, Tako S. Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? *Ann Surg Oncol*. 2001;8(9 Suppl):90-93.
18. Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Nonomura A. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2003;90(2):178-182.
19. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, Furukawa H, Motomura K, Ohigashi H, et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery*. 2001;129(3):335-340.
20. Esser S, Reilly WT, Riley LB, Eyvazzadeh C, Arcona S. The role of sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(6):850-854.
21. Paramo JC, Summerall J, Poppiti R, Mesko TW. Validation of sentinel node mapping in patients with colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(6):550-554.
22. Evangelista W, Satolli MA, Malossi A, Mussa B, Sandrucci S. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: A feasibility study. *Tumori*. 2002;88(1):37-40.
23. Paramo JC, Summerall J, Wilson C, Cabral A, Willis I, Wodnicki H, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer. *Am J Surg*. 2001;182(1):40-43.
24. Saha S, Bilchik A, Wiese D, Espinosa M, Badin J, Ganatra BK, et al. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique—a multicenter trial. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(9 Suppl):94-98.
25. Bilchik AJ, Nora DT, Sobin LH, Turner RR, Trocha S, Krasne D, et al. Effect of lymphatic mapping on the new tumor-node-metastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):668-672.
26. Lasser P, Cote JF, Sabourin JC, Boige V, Elias D, Duvallard P, et al. Is sentinel lymph node mapping relevant for colon cancer? A feasibility study. *Ann Chir*. 2003;128(7):433-437.
27. Bendavid Y, Latulippe JF, Younan RJ, Leclerc YE, Dube S, Heyen F, et al. Phase I study on sentinel lymph node mapping in colon cancer: A preliminary report. *J Surg Oncol*. 2002;79(2):81-84.
28. Wiese DA, Saha S, Badin J, Ng PS, Gauthier J, Ahsan A, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(12):1759-1763.
29. Broderick-Villa G, Ko A, O'Connell TX, Guenther JM, Danial T, DiFronzo LA. Does tumor burden limit the accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer? *Cancer J*. 2002;8(6):445-450.
30. Mulsow J, Winter DC, O'Keane JC, O'Connell PR. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2003;90(6):659-667.
31. Cserni G. Nodal staging of colorectal carcinomas and sentinel nodes. *J Clin Pathol*. 2003;56(5):327-335.
32. Bilchik AJ, Trocha SD. Lymphatic mapping and sentinel node analysis to optimize laparoscopic resection and staging of colorectal cancer: An update. *Cancer Control*. 2003;10(3):219-223.
33. Wood TF, Saha S, Morton DL, Tsioulis GJ, Rangel D, Hutchinson W Jr, et al. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: in vivo, ex vivo, and laparoscopic techniques. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(2):150-157.
34. Wong JH, Steineman S, Calderia C, Bowles J, Namiki T. Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*. 2001;233(4):515-521.
35. Kosaka T, Ueshige N, Sugaya J, Nakano Y, Akiyama T, Tomita F, et al. Lymphatic routes of the stomach demonstrated by gastric carcinomas with solitary lymph node metastasis. *Surg Today*. 1999;29(8):695-700.
36. Bilchik AJ, Saha S, Tsioulis GJ, Wood TF, Morton DL. Aberrant drainage and missed micrometastases: The value of lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes in gastrointestinal neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(9 Suppl):82-85.