

El ganglio centinela. Concepto y aplicaciones prácticas en oncología

Dr. José Francisco Gallegos-Hernández*

*Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel. Hospital de Oncología, CMN SXXI. IMSS.

INTRODUCCIÓN

El concepto de «ganglio centinela» está basado en la hipótesis de que el drenaje linfático de los tumores malignos sigue un patrón ordenado y predecible hacia la zona linfoprotectora (zlp) o ganglionar⁽¹⁾, como consecuencia, cuando la diseminación tumoral ocurre por vía linfática, el ganglio que en primer lugar recibe la linfa será el primero en contener células neoplásicas, a su vez, de este ganglio las células partirán a los demás ganglios de la zlp.

En teoría, el estado histológico de este primer ganglio de relevo o «ganglio centinela» (GC) predice el estado histológico de lo demás⁽²⁾; en otras palabras, si el GC tiene metástasis es posible que los demás ganglios tengan metástasis, si el GC es negativo a metástasis los demás no serán metastáticos, de tal manera que si tenemos la capacidad de identificar al GC podremos estadificar oncológicamente una zlp sin necesidad de diseccionar todos los ganglios linfáticos (Figura 1).

Este concepto fue aplicado inicialmente en pacientes con melanoma cutáneo⁽³⁾, y subsecuentemente en pacientes con cáncer de mama⁽⁴⁾, vías aerodigestivas superiores⁽⁵⁾ y pene⁽⁶⁾ actualmente se considera que es una alternativa de estadificación en algunos pacientes con cáncer de piel no melanoma, de cérvix uterino, de vulva, gástrico y colon, sin embargo en estas últimas neoplasias la evidencia existente sobre su utilidad práctica aún no es suficiente.

El objetivo del presente es mostrar con base en la experiencia obtenida con el mapeo linfático en el Hospital de Oncología y la evidencia existente en la literatura, la utilidad de la identificación del ganglio centinela en la práctica oncológica actual.

DISEMINACIÓN LINFÁTICA

La teoría de la diseminación linfática ha variado desde 1653 en que Bartholin reportó por primera vez la existencia de «linfáticos» y pasó de ser un fenómeno secuencial y ordenado como fue sugerido por Virchow y Halsted en el que los ganglios eran un «filtro para las células tumorales» a ser la evidencia de una enfermedad sistémica concepto introducido en los años sesenta por Fisher⁽¹⁾; actualmente la teoría «espectral» de diseminación es la más aceptada; introducida por S. Hellman⁽⁷⁾ tomando como modelo el cáncer de mama, esta teoría postula que la diseminación neoplásica linfática es un espectro de posibilidades relacionadas con las características propias del tumor y los ganglios linfáticos bien pueden ser el único sitio de diseminación tumoral de donde partan las células neoplásicas a distancia (como Halsted propuso), sobre todo en tumores pequeños o bien, pueden ser un marcador de enfermedad sistémica.

Uno de los objetivos en la terapéutica del cáncer es lograr control regional de la enfermedad⁽⁸⁾, esto es, eliminar los ganglios linfáticos con metástasis; la posibilidad de lograr este control tiene una relación inversamente proporcional con el tamaño de las metástasis ganglionares, a menor enfermedad metastásica mayor control. La mejor forma de lograrlo es con la disección quirúrgica de los ganglios linfáticos en riesgo o con metástasis clínicamente evidentes, procedimiento conocido como linfadenectomía o disección ganglionar sin embargo, es importante tomar en cuenta que la disección ganglionar no mejora el control regional ni la supervivencia en pacientes que no tienen ganglios metastáticos.

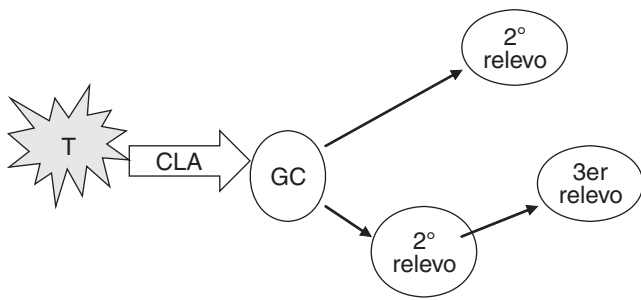


Figura 1. El tumor (T) envía células metastásicas por el conducto linfático aferente (CLA) hacia el ganglio centinela (GC) que es el primero en recibir la linfa proveniente del tumor y será el ganglio con mayor riesgo de tener metástasis, de él las células neoplásicas partirán a los demás ganglios (2os y terceros relevos); el estado histológico del GC predice el estado histológico de los demás ganglios de la zlp.

GRUPOS DE PACIENTES

En el momento del diagnóstico de cáncer, a los pacientes los podemos dividir en dos grupos de acuerdo al estado clínico de los ganglios linfáticos:

- 1) Pacientes con ganglios palpables (N+).
- 2) Pacientes sin ganglios palpables (N0).

En el primer grupo no existe controversia en relación al tratamiento regional necesario, deben ser sometidos a disección ganglionar.

En el segundo grupo la decisión de tratamiento de la zona linfática depende del riesgo que tiene el paciente de tener metástasis ganglionares ocultas; este riesgo depende a su vez de la neoplasia de que se trate y de las características propias del tumor.

Si el riesgo de tener metástasis ocultas rebasa 15% está indicado realizar tratamiento ganglionar; así las indicaciones de tratamiento ganglionar de acuerdo a cada neoplasia son:

- a) En melanoma cutáneo cuando el nivel de invasión tumoral de Clark es de II o mayor y/o el espesor tumoral o nivel de Breslow sea mayor a 1 mm⁽⁹⁾.
- b) En cáncer de mama en pacientes con carcinomas ductales y lobulillares invasores mayores a 0.5 cm de diámetro y en algunos carcinomas intraductales de alto riesgo^(10,11).
- c) En carcinoma originado en mucosas de vías aerodigestivas superiores cuando son mayores a 1 cm de diámetro y 4 mm de espesor^(5,12,13).
- d) En cáncer de piel no melanoma cuando el diámetro es mayor a 2 cm o en pacientes con carcinoma de células de Merkel⁽¹⁴⁾.

- e) En cáncer de pene en los pacientes con carcinoma invasor limitado a cuerpos esponjosos y cavernosos (T1-2) y algunos T3 (con invasión uretral limitada)⁽⁶⁾.

Sin embargo y a pesar de seguir estas indicaciones, la linfadenectomía rutinaria en pacientes con estas neoplasias, estatificados «NO» mostrará que en más de la mitad de ellos no habrá metástasis ganglionares y habrán sido sometidos a un procedimiento potencialmente mórbido con utilidad cuestionable.

La decisión es controvertida, por un lado existe demasiado riesgo al no tratar la zona linfoportadora por el peligro que existan metástasis ocultas y éstas se hagan evidentes clínicamente durante el seguimiento disminuyendo la supervivencia del paciente y por el otro efectuarla sistemáticamente implica que sobretratemos a más de 50% de ellos⁽¹⁵⁾.

El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela (MLBGC) nos permite seleccionar pacientes con metástasis clínicamente no evidentes, candidatos a linfadenectomía y evita sobretratar y someter a riesgo innecesario a un gran porcentaje de pacientes sin ganglios palpables en el momento del diagnóstico y sin metástasis ganglionares ocultas. Un beneficio adicional de la técnica es que, con ella, podemos identificar al ganglio con mayor riesgo de ser metastático, estudiarlo con mayor exactitud y eventualmente realizar una estadificación más segura que la propia linfadenectomía⁽¹⁶⁾, para el patólogo es mucho más fácil evaluar con mayor exactitud 1 ó 2 ganglios centinela que los 20 a 50 ganglios esperados en una disección ganglionar completa.

DEFINICIÓN E HISTORIA

La definición válida hasta la actualidad es la hecha por el Dr. D. Morton en 1992⁽³⁾: «Es el ganglio que recibe en primer lugar la linfa de una región anatómica determinada, su estado histológico predice el estado histológico de los demás ganglios linfáticos», ello implica que el drenaje linfático de la economía es predecible y drena en forma secuencial.

La primera mención de ganglio centinela en la literatura corresponde al Dr. Gould⁽¹⁷⁾ quien en 1960 atribuye la propiedad de ganglio centinela (predictor o marcador del estado histológico de los ganglios de una zona linfoportadora) al ganglio yugulo-digástrico en pacientes con cáncer de la glándula parótida.

Le corresponde a un latinoamericano, el Dr. Ramón Cabañas describir en los años 60 al GC⁽¹⁸⁾ como el primer relevo de localización anatómicamente constante en pacientes con cáncer de pene, a este ganglio se le conoce durante muchos años como «Ganglio de Cabañas». El concepto es abandonado y es hasta 1992 en que D. Morton lo aplica en

pacientes con melanoma cutáneo en los que existía enorme controversia entre efectuar o no linfadenectomía.

Posteriormente Krag y Giuliano^(4,19) en 1993 y 1994 respectivamente reportan la identificación del GC en pacientes con cáncer de mama, el primero utilizando únicamente un radio-coloide y el segundo únicamente colorante (como ya se realizaba en ese momento en melanoma cutáneo).

EL MLBGC EN DIVERSAS NEOPLASIAS

La técnica se ha aplicado prácticamente en todas las neoplasias sólidas en las que la linfadenectomía rutinaria en pacientes sin ganglios metastáticos no ofrece ventajas y sí morbilidad.

Melanoma cutáneo. Durante decenas de años se discutió si la linfadenectomía electiva (la realizada en pacientes sin ganglios palpables) era o no necesaria en pacientes con factores de pronóstico adverso (espesor tumoral mayor a 1 mm, presencia de ulceración y nivel de Clark mayor a II); había quienes proponían la disección electiva para tratar pacientes con enfermedad neoplásica subclínica y había quienes sugerían esperar la aparición clínica de metástasis ganglionares para realizar la linfadenectomía terapéutica sin diferencia en la supervivencia global comparada con el grupo anterior⁽²⁰⁾. El único estudio aleatorizado que demuestra la utilidad de la linfadenectomía electiva en pacientes selectos es de Charles Balch⁽²¹⁾.

Finalmente el MLBGC, acabó con la discusión y actualmente la evidencia es suficiente como para proponer a la identificación del GC como una alternativa útil a la disección ganglionar en estos pacientes, y ha sido integrado como parte de la nueva clasificación de melanoma cutáneo⁽²²⁾.

Las indicaciones de mapeo en pacientes con melanoma actualmente aceptadas son:

1. Espesor tumoral o nivel de Breslow mayor 1 mm
2. Nivel de Clark mayor a II
3. Presencia de ulceración en el melanoma (aún con nivel de Breslow menor a 1 mm)

La técnica que ofrece mayor posibilidad de identificación del GC es la que combina radiocoloide y colorante ambos inyectados en forma peritumoral e intradérmica; la utilización sólo de colorante ofrece en nuestra experiencia una baja tasa de identificación del GC (85% vs 95% de lo reportado con la técnica combinada) y un índice elevado de falsos negativos (12% vs 4% de lo aceptado mundialmente)^(23,24).

Las imágenes gammagráficas tomadas posterior a la inyección del radiocoloide (Figura 2) permiten identificar el número de GC existentes y los sitios de drenaje anatómicamente no esperados.

¿Y si el GC es metastático? Ya existe evidencia de que el tipo de metástasis en el GC es un factor de riesgo para tener metástasis en los demás ganglios de la zlp^(25,26), las características de las metástasis en el GC que pronostican que los demás ganglios no tendrán células neoplásicas metastásicas son:

1. Metástasis microscópicas (menores a 2 mm)
2. Metástasis intraganglionares subcapsulares
3. Metástasis submicroscópicas (grupos de células neoplásicas aisladas o «cluster-cells»), sólo identificadas por inmunohistoquímica o PCR.
4. Cápsula ganglionar indemne (no invadida por las metástasis)

Sin embargo, la decisión de no someter a linfadenectomía a los pacientes con GC metastático con las características mencionadas anteriormente es aún tema de controversia⁽²⁷⁾.

Cáncer de mama. Las pacientes con cáncer invasor de la glándula mamaria, son tratadas quirúrgicamente con resección del tumor primario y disección radical de axila con objeto de estadificación y de disminuir las recurrencias regionales. Durante algún tiempo la presencia de metástasis ganglionares indicaba la necesidad de tratamiento sistémico (quimioterapia).

Sin embargo, en pacientes con tumores menores a 5 cm y sin ganglios axilares palpables la posibilidad de que la pieza de linfadenectomía sea negativa es mayor a 40%, aunado a esto, actualmente sabemos que la linfadenectomía si bien es el mejor método de estadificación, no disminuye la tasa de recurrencias cuando no existen ganglios metastáticos; además no es necesario conocer el estado histológico axilar para iniciar tratamiento sistémico, aun las pacientes sin metástasis ganglionares obtienen hasta 7% de mejoría en la supervivencia si reciben quimioterapia; de tal manera que la disección axilar sólo es útil en las pacientes con metástasis ganglionares ocultas, lo cual ocurre en sólo 20 a 60% de las pacientes con etapas I y II⁽²⁸⁾.

Los 2 grupos de pacientes con cáncer de mama que pueden beneficiarse del procedimiento son:

1. Pacientes con carcinoma intraductal de alto riesgo
2. Pacientes con carcinoma invasor de 3 cm o menos

Al igual que sucede en pacientes con melanoma, en cáncer de mama es importante que para lograr éxito en el MLBGC se evite la disrupción del drenaje linfático de la zona, para ellos es necesario evitar biopsias abiertas sobre todo con grandes incisiones entre la axila y el sitio del tumor; se recomienda que el diagnóstico histológico se realice con técnicas de mínima invasión que eviten la biopsia abierta, como son la biopsia por aspiración, biopsia por tru-cut o con mamotomme⁽²⁹⁾.

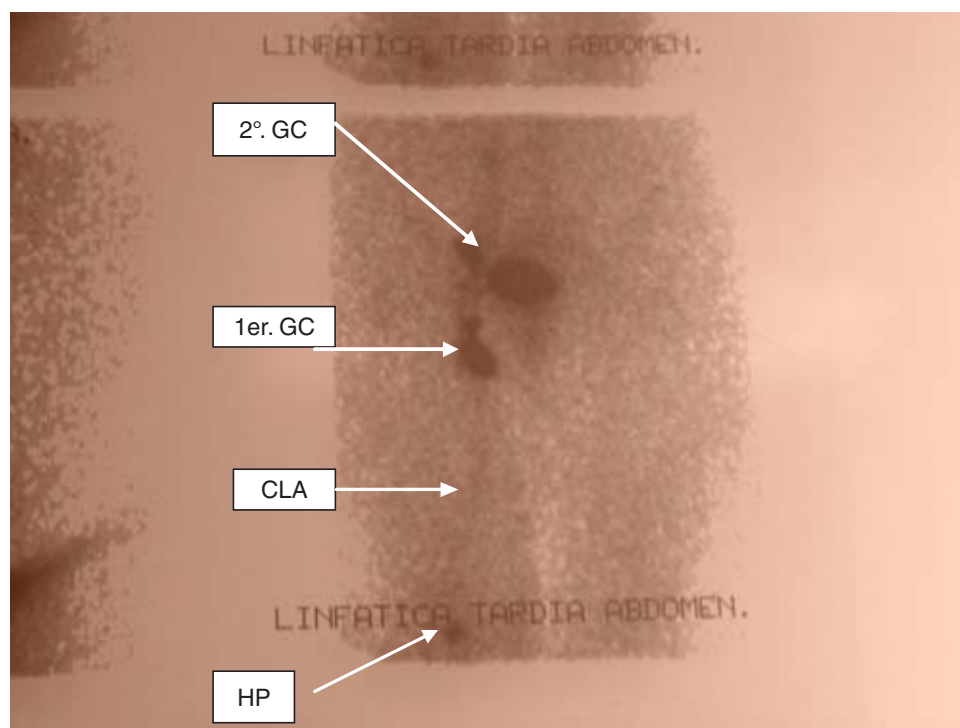


Figura 2. Linfogamagrafía en un paciente con melanoma cutáneo en el pie que muestra captación en sitio no esperado (hueco poplíteo), señalado con flecha delgada (HP), conducto aferente (CLA), un primer GC (1er GC) en el vértice del triángulo de Scarpa y un segundo GC (2o GC) en la base del triángulo femoral por debajo del ligamento de Poupart.

Sin duda la técnica combinada (colorante y radio-coloide) ofrece la mayor posibilidad de éxito y la menor tasa de falsos negativos, en nuestra experiencia el índice de éxito sólo con colorante es 10% menor que lo reportado con ambos^(30,31).

La linfogamagrafía preoperatoria es necesaria para identificar número de GC, su localización y aunque de utilidad controvertida conocer sitios de drenaje extra-axilar (cadena mamaria interna, supraclaviculares, intramamarios, etc.).

El estudio histológico del GC es todo un reto y requiere de patólogos expertos, se sugiere que en forma transoperatoria el ganglio sea estudiado sólo con citología con impronta para identificar macro-metástasis que indiquen la linfadenectomía en ese momento y evitar perder tejido con los cortes por congelación.

¿Y si el GC es metastático? Aunque la mayoría de las pacientes con metástasis microscópicas (< 2 mm) en el GC no tienen metástasis en los demás ganglios, aún no existe suficiente evidencia para desaconsejar completar la disección axilar en estos casos; el valor de las metástasis submicroscópicas (grupos aislados de células o identificadas con RT-PCR) aún es desconocido⁽²⁷⁾.

CÁNCER DE VÍAS AERODIGESTIVAS SUPERIORES (VADS)

Al igual que en las demás neoplasias los cánceres de VADS tienen, según su sitio de origen alta linfofilia y en pacientes

sin metástasis en cuello palpables 60% tendrán metástasis ocultas.

Actualmente se recomienda que si el riesgo de tener metástasis ocultas rebasa el 20%, el cuello deba recibir tratamiento ya sea con cirugía (disección radical de cuello) o radioterapia⁽³²⁾. En VADS, siguiendo esta recomendación, prácticamente todos los pacientes son candidatos a tratamiento cervical, con excepción de los carcinomas glóticos tempranos, los de cavidad oral con espesor tumoral < 4 mm y los localizados en el paladar duro.

La técnica de MLBGC ha sido aplicada con éxito en 3 subsitios:

1. Cavidad oral
2. Orofaringe
3. Laringe supra-glótica

La linfogamagrafía en pacientes con cáncer de VADS es fundamental, ella nos permite «dibujar» el complejo drenaje linfático de cabeza y cuello y nos señala el sitio de localización del primer relevo ganglionar (Figura 3).

En el Hospital de Oncología en el primer estudio de factibilidad en pacientes con cáncer de cavidad oral logramos identificar al menos un GC en todos los enfermos estudiados⁽¹³⁾. Posteriormente reportamos en dos estudios subsecuentes la alta factibilidad de la técnica en esta localización y la aceptable tasa de falsos negativos^(33,34), actualmente sabemos que cuan-

do identificamos al menos 3GC, la posibilidad de tener falsos negativos es menor a cuando identificamos 1 ó 2⁽³⁵⁾.

Existe suficiente evidencia en la actualidad para concluir que el drenaje linfático en cáncer de mucosas de cabeza y cuello puede ser identificado, que el GC es identificable y que es marcador del estado histológico de los otros ganglios cervicales.

En cáncer laríngeo de localización supraglótica la técnica útil es sólo con radio-coloide y la tasa de identificación es cercana a 100%.

CÁNCER DE PENE

Los pacientes con cáncer de pene candidatos a esta técnica son⁽³⁶⁾:

1. Pacientes en los que el tratamiento estándar implique disección ganglionar
2. Sin ganglios palpables en el momento del diagnóstico
3. Con riesgo mayor a 15% de tener metástasis ocultas
4. Sin tratamiento previo de la ZLP.

Estos pacientes corresponden a tumores T1 y T2, N0, algunos autores reportan que el procedimiento es útil en pacientes selectos con T3.

La escasa frecuencia de esta neoplasia hace que se requiera más tiempo para alcanzar suficiente nivel, evidencia que

muestre a la técnica útil para sustituir a la disección ganglionar inguino-pélvica bilateral generalmente recomendada en estos pacientes^(37,38), sin embargo en un estudio de factibilidad de nuestro grupo, se demostró que al igual que en otras neoplasias es posible identificar el primer relevo y que su estado histológico identifica pacientes con metástasis ocultas ganglionares en los que la disección inguinal es útil⁽³⁹⁾.

LA TÉCNICA ESTÁNDAR PARA REALIZAR EL MLBGC

La técnica para localizar al GC ha sido descrita utilizando únicamente colorante, exclusivamente con radiocoloide o bien asociando ambos; a su vez diferentes tipos de moléculas de radiocoloide se han utilizado; sin embargo existen estándares mundiales recomendados para obtener una alta tasa de identificación, una baja tasa de falsos negativos^(17,40), aún así existen reportes en que las técnicas utilizadas son variadas lo que explica las diferencias de resultados.

En general al procedimiento de MLBGC lo dividimos en 4 pasos:

1. Inyección de radiocoloide (Tc-99 asociado a sulfuro o a renio) y colorante
2. Imagen e identificación en piel del o los sitios de captación a nivel ganglionar

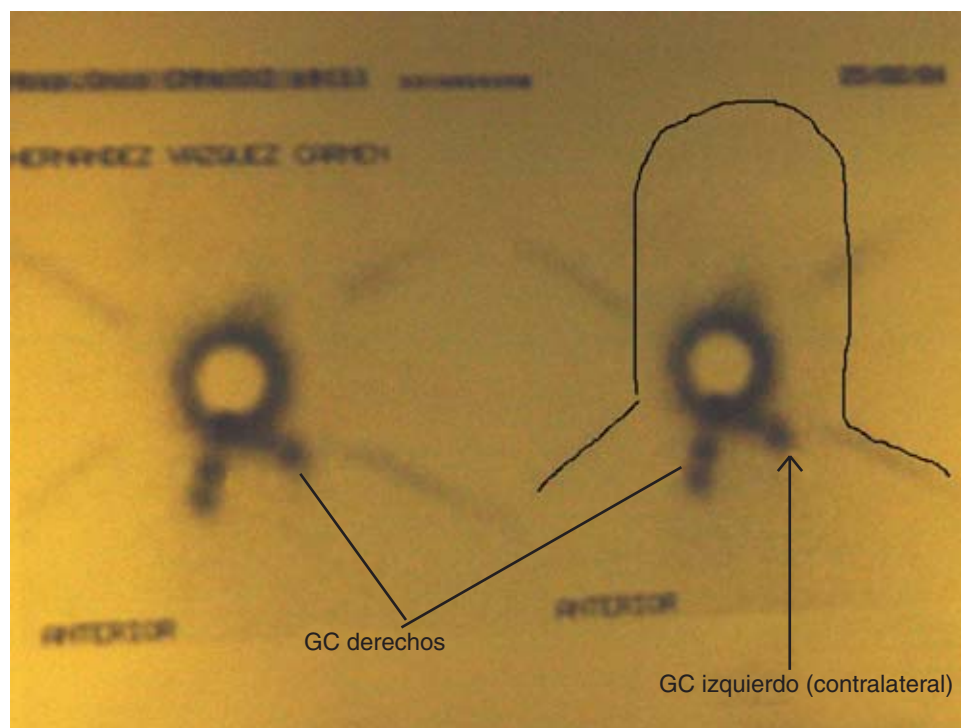


Figura 3. Linfogammagrafía de un paciente con cáncer de la cavidad oral (lengua) que muestra drenaje linfático a cuello en forma bilateral, por debajo de la región supraomohioidea (región anatómicamente esperada como drenaje en cáncer de la cavidad oral).

3. Identificación transoperatoria del GC por su color y su radiactividad
4. Estudio histopatológico

Inyección de radiocoloide y de colorante. La molécula ideal para el mapeo linfático no ha sido aún encontrada, del tamaño de la molécula depende su capacidad de difusión y por consecuencia de captación por el GC⁽⁴¹⁾; en México los dos tipos de coloide más utilizados son: El coloide de renio y el sulfuro, ambos asociados a Tc-99⁽⁴²⁾, la inyección se recomienda sea efectuada la víspera de la intervención, en forma peritumoral, subdérmica en caso de tumores dérmicos, intramuscular o submucosa en cáncer de VADS e intraparenquimatoso en cáncer de mama, la cantidad recomendada es de 0.2 ml.

El colorante utilizado en México es el azul patente V^{Labo-}ratoire Guebet Aulnay-sous-Bois la inyección es en el mismo sitio en la que se hizo la de coloide, en cantidad de 1 ml y 20 minutos antes de la incisión.

Imagen e identificación en piel del o los GC. Inmediatamente después de la inyección de coloide el paciente debe pasar a la gammacámara en el Departamento de Medicina Nuclear en donde se tomarán imágenes con tiempos de adquisición 10 minutos en forma inmediata, a los 30 minutos, una hora y dos horas; la piel será marcada con tinta indeleble en el sitio en el que existe migración y concentración del coloide para facilitar al cirujano la identificación del ganglio al día siguiente. Efectuar esta imagen o linfogammagrafia, nos permite identificar el sitio exacto del GC así como relevos anatómicamente no esperados (melanomas cutáneos en pie con GC en región poplítea o intramuscular en la pierna o muslo, etc.).

Identificación del GC por color y radiactividad. Se debe identificar el conducto aferente teñido de azul y sin lesionarlo disecarlo hasta llegar al ganglio teñido, este procedimiento hace expedita la disección, con una sonda manual para detección intraoperatoria de radiactividad se verifica que estos ganglios teñidos sean además radiactivos y se explora la herida en busca de mayor radiactividad (ganglios no teñidos) generalmente los GC son azules y radiactivos, aunque 20 a 30% de ellos (dependiendo del sitio del tumor) sólo son azules o sólo son radiactivos. Con el objeto de no pasar por alto estos ganglios que sólo se identifican por una sustancia, es recomendable utilizar tanto el colorante como el radiocoloide.

Estudio histológico del GC. Sin duda el MLBG es un procedimiento a realizar en equipo y el anatomopatólogo es parte imprescindible de él, debe tener experiencia en el campo y aunque aún se discute cuál es la mejor técnica histológica a realizar, se recomienda que se evite el estudio transoperatorio, que el estudio histológico sea en forma definitiva con tinción H/E y cortes seriados de todo el GC en tres niveles y tinción de inmunohistoquímica (el reactivo depende del tipo de neoplasia) en ganglios que sean negativos a la primera tinción.

CONCLUSIONES

El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela ha venido a cambiar la concepción no sólo del tratamiento de las zonas linfoportadoras en los pacientes con cánceres linfófilicos sino también el abordaje diagnóstico con el objeto de obtener éxito en la identificación del GC, estadificar satisfactoriamente y evitar morbilidad innecesaria.

En al menos 3 neoplasias, cáncer de piel no melanoma, cáncer de mama y melanoma cutáneo es un procedimiento que ha sustituido a la disección ganglionar electiva ofreciendo la misma capacidad de estadificación pero menor morbilidad; en cáncer de cavidad oral aún se encuentra en fase de validación pero no muy lejos ya de poder sustituir a la disección radical de cuello en pacientes con carcinomas invasores mayores a 4 mm de espesor y menores a 2 cm de diámetro.

La técnica es compleja técnicamente, requiere de un grupo de especialistas interesados en ella y capacitados que en conjunto hayan pasado la curva de aprendizaje, se estima que la tasa de éxito (mayor a 90%) y el índice de falsos negativos (menor o igual a 4%) determina si el grupo está en condiciones de evitar el tratamiento estándar (disección ganglionar) en pacientes con GC sin metástasis, el número de casos necesarios para llegar a estos estándares es variable y depende de las propias condiciones de trabajo; antes de que se logren estas metas el procedimiento de mapeo linfático debe quedar considerado sólo en protocolos de investigación clínica y acompañado de la linfadenectomía ganglionar como fase de validación. En un futuro próximo la técnica permitirá efectuar linfadenectomías súper-selectivas con la misma eficacia diagnóstico-terapéutica que la disección radical ganglionar clásica.

REFERENCIAS

1. Tanis PJ. Methodology and implications of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy. Thesis. Universidad de Amsterdam. 2001.
2. 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(6):205-208.
3. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
4. Giuliano A, Kirgan DM, Guenter JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel node lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
5. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck* 1999;21:728-33.
6. Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt RA, Horenblas S, et al. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. *J Urol* 2002;168:76-80.

7. Hellman S. Karmofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994;12:2229-34.
8. Rosenberg SA. Principles of cancer management: surgical oncology. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2001:253-264.
9. Vaquerano J, Kraybill R, Cheney R, et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2004;11S:Abstract 91.
10. Gallegos HJF. Cirugía etapificadora con mínima invasión axilar en cáncer de mama. El valor del ganglio centinela. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:7-10.
11. Klauber-DeMore N, Tan LLK, Liberman, S, et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-*in situ* and ductal carcinoma-*in situ* with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000;7:636-42.
12. Gallegos HJF, Pichardo RPA. ¿Existe un ganglio centinela en pacientes con cáncer de vías aerodigestivas superiores (VADS)? Estudio piloto de mapeo linfático en carcinoma epidermoide invasor de lengua. *Acta Med Gpo Ang* 2004;2:13-17.
13. Gallegos HJF, Pichardo RPA, Flores DR, et al. Rhenium colloid and blue dye for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in oral cavity cancer. 2nd International Conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. Zurich, Suiza. 2003.
14. Cafiero F, Gipponi M. Sentinel lymph-node biopsy in solid neoplasms: a decade of clinical applications. *J Surg Oncol* 2004;85:99-101.
15. Gallegos-Hernández JF, Melhado-Orellana OA. Cómo efectuar el mapeo linfático en cáncer de mama. Técnica, indicaciones y controversias. *Cir Cir* 2002;7:86-92.
16. Doubrovsky A, De Wilt JH, Scolyer RA, et al. Sentinel node biopsy is more accurate than elective lymph node dissection in determining the regional node status of patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11S:Abstract134.
17. Gould EA, Winship T, Phibin PH, et al. Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8.
18. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-6.
19. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2(6):335-9.
20. Ross MI. Surgical management of stage I and II melanoma patients: approach to the regional lymph node basin. *Semin Surg Oncol* 1996;12:394-401. Review.
21. Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. Long term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000;7:87-97.
22. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol* 2003;21:43-52. Review.
23. Gallegos HJF, Labastida AS, Castillo V y cols. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en melanoma cutáneo. *Cancerología* 1998;44:134-137.
24. 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;134:285-88.
25. Joseph KA, El-Tamer M, Komenaka I, et al. Predictors of non-sentinel node metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis. *Arch Surg* 2004;139:648-51.
26. Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:1245-52.
27. Sakorafas GH, Geraghty J, Pavlakis G. The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:807.
28. Gallegos HJF. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. *Cir Cir* 2004;72:357-360.
29. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, et al. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004;239:232-7.
30. Gallegos HJF, Tanis PJ, Duerloo EE, Nieweg OE, et al. Radio-guided surgery improves outcome of therapeutic excision in non-palpable invasive breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004;25:227-32.
31. 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;55:407-11.
32. Andersen PE, Saffold S. Management of cervical metastasis. In: Shah JP Editor. *Cancer of the Head and Neck*. London: BC Decker Inc. 2001:274-287.
33. Gallegos HJF, Pichardo RP, Minauro MG. Sentinel node lymphadenectomy in patients with oral tongue cancer. 6th. International Conference in Head & Neck Tumors. American H&N Soc. Washington D.C. 2004. Abs. S-019.
34. Gallegos JF, Arias H, Sierra I. Biopsie du ganglion lymphatique sentinelle dans le cas du cancer de la langue mobile. *Congres de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale*. Novembre. 2004. París. Francia.
35. Gallegos-Hernández JF, Hernández-Hernández DM, Flores-Díaz R, et al. The number of sentinel nodes as prognostic factor in mobile tongue cancer. *Oral Oncol* 2005;41:947-52.
36. Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH. How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J Urol* 2004;171:2191-4.
37. Kroon BK, Horenblas S, Nieweg OE. New fields of application of the sentinel lymph node biopsy in the pathologic staging of solid neoplasms: review of literature and surgical perspectives. *J Surg Oncol* 2004;85:171-179.
38. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T, European Association of Urology. EAU Guidelines on Penile Cancer. *Eur Urol* 2004;46(1):1-8.
39. Hernández-Toris N, Quintero-Becerra J, Gallegos HJF, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in penile cancer. Preliminary report. *Cir Ciruj* 2007;75:87-91.
40. Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node? *Ann Surg Oncol* 2004;11(3 Suppl):169S-73S.
41. Valdes-Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, et al. Improved sentinel node visualization in breast cancer by optimizing the colloid particle concentration and tracer dosage. *Nucl Med Commun* 2001;22:579-86.
42. Vergara FO, Cortés GR, Medina FH. Validación del ganglio centinela en cáncer de mama con dos técnicas. *Rev Invest Clin* 2004;56:309-313.