



Utilización del aclaramiento ganglionar*

SEBASTIÁN QUINTERO, MD**, LUIS JORGE LOMBANA, MD***,
LUIS FERNANDO JARAMILLO, MD****, YULI PATRICIA RAMÍREZ, MD*****

Palabras clave: neoplasias del colon, neoplasias del recto, excisión del ganglio linfático, diagnóstico, cirugía colorrectal, laparotomía

Resumen

El aclaramiento ganglionar es una técnica por medio de la cual se logra disolver la emulsión y decolorar los tejidos grasos corporales con el fin de identificar fácilmente las estructuras ganglionares. Mediante esta técnica se logró identificar hasta el 100% de los ganglios adicionales en el estudio de las piezas anatomopatológicas de cáncer colorrectal.

La técnica tuvo una importancia trascendental en el subgrupo de pacientes con tratamiento neoadyuvante que es el de mayor dificultad en el estudio convencional de patología. El 94% de los ganglios identificados con

el aclaramiento eran menores de 5 mm. Existió un cambio de estadificación en 10% de los casos incluidos en el estudio piloto.

Introducción

El manejo del cáncer siempre debe ser interdisciplinario y, en el caso particular del carcinoma colorrectal, requiere un cirujano, un oncólogo clínico y un radioterapeuta ^(1,2). En la clínica de colon y recto del Hospital Universitario San Ignacio, instaurada hace 5 años, uno de los pilares fundamentales ha sido la estandarización de la técnica quirúrgica para cumplir los criterios oncológicos de la cirugía de colon y recto, que incluyen:

1. escisión total del mesorrecto,
2. vaciamiento ganglionar completo,
3. márgenes adecuados de resección (proximal, distal, marginal) y
4. ligadura vascular alta.

Particularmente, en cuanto al vaciamiento ganglionar, la *American Society of Clinical Oncology* recomienda un mínimo de 12 ganglios para que la disección se considere técnicamente adecuada ⁽³⁻⁶⁾. Sin embargo, a pesar de que el cirujano considere que su vaciamiento es adecuado, aún encontramos estudios de patología en los que nos informan un número de ganglios inferior al

* Trabajo que obtuvo el Primer puesto en el Simposio Nacional del Residente Quirúrgico durante el XXXIV Congreso Nacional Avances en Cirugía celebrado en agosto de 2008 en la ciudad de Bogotá.

** Cirujano general, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

*** Coloproctólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

**** Patólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

***** Residente de Patología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Fecha de recibo: 28 de agosto de 2008

Fecha de aprobación: 20 de septiembre de 2008

que se recomienda. En estos casos cabe la pregunta de los demás miembros del grupo interdisciplinario: ¿la disección cumplió los criterios oncológicos? Si el cirujano sabe que la cirugía se practicó siguiendo una técnica estándar, la respuesta, entonces, está en la pieza quirúrgica. Por ello, consideramos al patólogo como una pieza clave que debe ser incluido en este grupo interdisciplinario. Este fenómeno no es exclusivo de nuestro hospital sino mundial, tanto así que hay estudios que dicen que debe existir un reentrenamiento frecuente de los grupos de patología ^(7, 8).

Reconocemos que la disección ganglionar de la pieza de patología no es algo fácil y que existen algunos factores que pueden favorecer una estadificación, inferior, los cuales incluyen los siguientes:

- **Tratamiento neoadyuvante:** la radioterapia genera fibrosis en los tejidos rectales y perirectales, lo cual dificulta la identificación de las estructuras ganglionares ^(9, 10).
- **Tamaño de los ganglios:** la mayoría de los ganglios son menores de 5 mm, lo cual dificulta no sólo su visualización sino también su palpación ⁽¹¹⁻¹⁷⁾.
- **Grasa del mesorrecto-vaciamiento:** en pacientes obesos, el tejido del mesorrecto tiene mayor proporción de tejido adiposo lo cual dificulta la detección de ganglios ⁽⁹⁾.
- **Personal de patología:**
 - *Grado de entrenamiento:* en los diferentes laboratorios de patología las piezas son manipuladas por personal con diferentes grados de entrenamiento, desde histotecnólogos hasta el patólogo, pasando por residentes de diferentes años de entrenamiento, lo cual influye en el adecuado proceso de identificación de los ganglios.
 - *Tiempo de disección de la pieza:* ante la necesidad de procesar todas las piezas quirúrgicas, incluidas las de otras patologías, no siempre se dedica el tiempo requerido para una disección detallada.

Encontrar un mayor número de ganglios para optimizar la estadificación del estado ganglionar del cáncer de colon y recto ⁽¹⁸⁾. Para ello se consideró el

aclaramiento ganglionar como herramienta que permitiría hacerlo. El aclaramiento es una técnica por medio de la cual, mediante diferentes sustancias químicas, se logra disolver la emulsión y decolorar las grasas de los tejidos corporales, con el fin de permitir la identificación de las estructuras ganglionares ⁽¹⁹⁻²³⁾.

Surgió como pregunta de la investigación si la técnica de aclaramiento ganglionar incrementa y mejora la identificación de los ganglios linfáticos en las piezas quirúrgicas oncológicas de colon y recto después del estudio histopatológico convencional que se lleva a cabo en el Hospital Universitario San Ignacio.

El objetivo principal del proyecto fue implementar la técnica de aclaramiento ganglionar en el estudio de las piezas anatomopatológicas de las cirugías colorrectales por cáncer, con el fin de identificar y reportar un mínimo de 12 ganglios linfáticos que permitiera una estadificación más precisa de nuestros pacientes.

Los objetivos secundarios fueron:

1. Realizar un reentrenamiento del equipo quirúrgico y de patología que interviene en el manejo de la patología colorrectal de tipo tumoral.
2. Evaluar el número y las características de los ganglios obtenidos con esta técnica.
3. Establecer si hubo pacientes que cambiaron su estadificación patológica después de someter su pieza quirúrgica al aclaramiento ganglionar.

Materiales y métodos

Para cumplir nuestros objetivos diseñamos un estudio piloto prospectivo para la estandarización de una técnica. En dicho trabajo incluimos dos casos usados para la estandarización de la técnica de aclaramiento ganglionar y, luego, 20 casos consecutivos de cáncer colorrectal, intervenidos en el Hospital Universitario San Ignacio por el grupo quirúrgico de colon y recto, recolectados entre marzo y mayo de 2007.

Se decidió medir las siguientes variables:

- Localización del tumor
- TNM preoperatorio y patológico

- Número de ganglios hallados con la técnica convencional y la de aclaramiento
- Tamaño de los ganglios hallados
- Ganglios comprometidos por el tumor

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Intervención quirúrgica realizada por el grupo médico de la clínica quirúrgica de cáncer del colon del Hospital Universitario San Ignacio
- Búsqueda de los ganglios realizada por el grupo de patología
- Realización de la técnica de aclaramiento ganglionar por el mismo personal
- Revisión histológica por el mismo patólogo

Se excluyeron los casos en los que la descripción quirúrgica informaba:

- Disección incompleta del mesorrecto
- Cirugía de urgencia
- Perforación
- Incumplimiento de los criterios oncológicos
- Procedimientos realizados por otro grupo quirúrgico

No encontramos implicaciones éticas para los pacientes incluidos en el estudio. Todos fueron llevados a cirugía con conocimiento de su diagnóstico oncológico y autorizaron el procedimiento médico o quirúrgico ofrecido por el grupo tratante. No hubo riesgos para los pacientes cuyo espécimen fue sometido a la técnica de aclaramiento ganglionar.

En la literatura se han descrito muchas técnicas de aclaramiento^(10, 14-16, 18, 20-25); sin embargo, la mayoría de ellas incluyen en el proceso la acetona y otros reactivos que no están disponibles en el país. Por las restricciones gubernamentales existentes, la acetona no es de fácil consecución, lo que nos obligó a buscar otro método eficiente y eficaz que supliera esta sustancia.

El proceso de aclaramiento se llevó a cabo de la siguiente manera (figuras 1, 2 y 3):

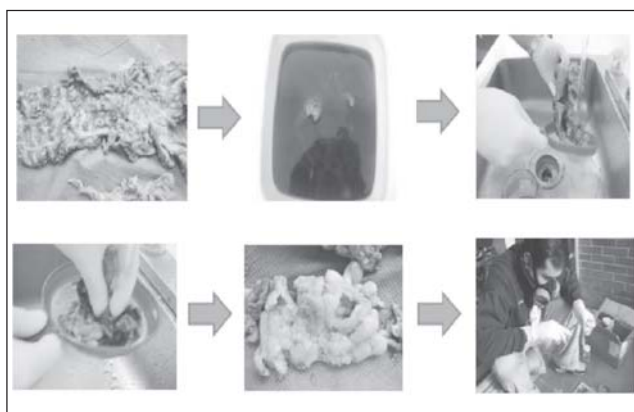


FIGURA 1. Se toma el tejido desechado por el patólogo, se sumerge en las diferentes soluciones de alcohol y xilol, y se lava copiosamente con agua para retirar el tejido graso. Se obtiene el tejido aclarado y teñido el cual, posteriormente se seca, en búsqueda de ganglios.

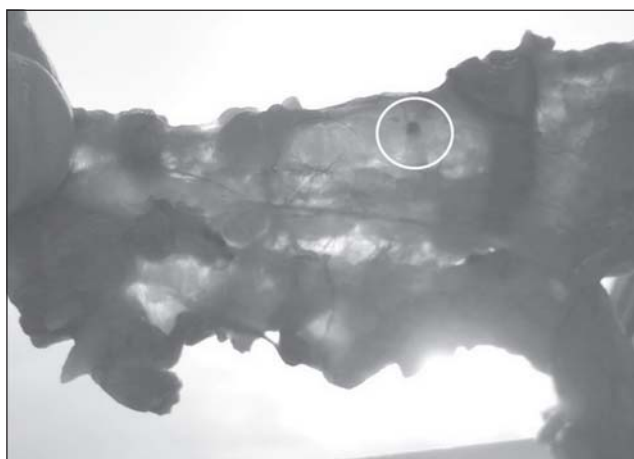


FIGURA 2. El tejido aclarado permite la identificación a trasluz de las estructuras ganglionares.

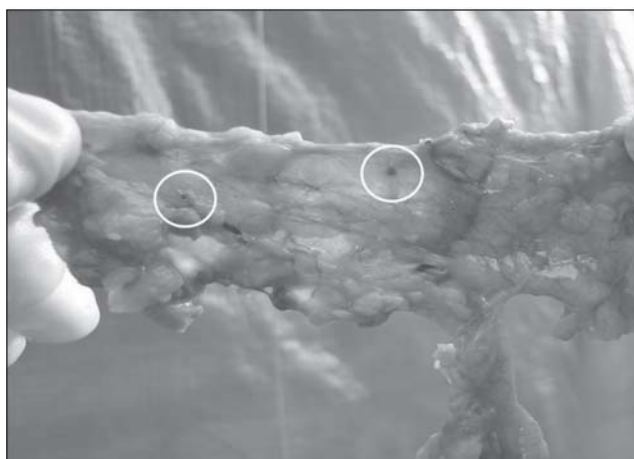


FIGURA 3. El azul de metileno permite, además, identificar los ganglios de manera visual que, de otra manera, no sería fácil ni por la palpación ni por la visualización directa del ganglio.

- Fijación del tejido en formol neutro al 10%
- Disección por técnica convencional
- El tejido desechado por el patólogo se sumergió en:
 - o alcohol al 80% con azul de metileno al 1% por 24 horas
 - o alcohol al 95% con azul de metileno al 1% por 24 horas
- Aclaramiento con xilol por 24 horas

El costo estimado de los reactivos fue de \$3.000 por pieza quirúrgica estudiada.

Resultados

Se estandarizó la técnica con dos casos de poliposis adenomatosa familiar a quienes se les practicó proctocolectomía total más bolsa ileal. En un caso, con el estudio inicial se detectaron 16 ganglios y, con el aclaramiento ganglionar posterior, 90 ganglios adicionales, para un total de 106 ganglios. En el otro caso se detectaron inicialmente 44 ganglios y 28 ganglios adicionales con el aclaramiento, para un total de 72 ganglios. Esto muestra que el número de ganglios hallados después del aclaramiento es considerable.

En cuanto a la localización del tumor de los 20 casos de patología tumoral (tabla 2), encontramos que 65% de los casos (n=13 pacientes) correspondían a tumores rectales, en los cuales, por sus características anatómicas, era más difícil la identificación de ganglios, mientras que 25% (n=5 pacientes) correspondían a tumores del colon derecho y 10% de los casos (n=2 pacientes), a tumores del colon izquierdo. En la tabla 1 se presenta el tipo de procedimientos practicados.

TABLA 1
Procedimientos quirúrgicos practicados a los pacientes

Tipo de resección	Pacientes (n)	(%)
Abdomino-perineal	4	(20)
Anterior baja de recto	6	(30)
Anterior de recto	3	(15)
Hemicolectomía izquierda	2	(10)
Hemicolectomía derecha	5	(25)

El número total de ganglios hallados fue de 543, de los cuales, 222 se identificaron con aclaramiento ganglionar, lo cual se traduce en 41% del total de los ganglios y en un rendimiento de 69% más de ganglios hallados con respecto a la técnica convencional (tabla 2). El promedio de ganglios hallados antes del aclaramiento fue de 16 ganglios; sin embargo, es importante anotar el amplio rango, el cual iba de 2 a 37 ganglios. El promedio de ganglios hallados con el aclaramiento fue de 27, lo que demuestra que, después de una cirugía que cumpla criterios oncológicos en sus piezas patológicas, existe un número apropiado de ganglios para realizar una adecuada estadificación.

TABLA 2
Número de ganglios identificados con cada técnica en los pacientes operados

Veinte piezas	Número de ganglios	Promedio (rango)	%
Técnica convencional	321	16,02 (2-37)	59
Aclaramiento ganglionar	222	11,1 (5-20)	41
Número total de ganglios	543	27	100

Si analizamos el subgrupo de piezas de patología de recto (tabla 3), de la cual tenemos 13 casos, obtenemos lo siguiente.

TABLA 3
Número de ganglios identificados con cada técnica en pacientes con cáncer de recto operados

Trece piezas	Número de ganglios	Promedio (rango)	%
Técnica convencional	183	13 (2-37)	56
Aclaramiento ganglionar	143	11,1 (6-20)	44
Total de ganglios	326	25	100

El 44% de los ganglios se obtuvieron por medio de aclaramiento ganglionar, con un promedio de 11 ganglios adicionales después del mismo. Esto toma importancia pues el recto es el sitio donde la disección ganglionar es más difícil por sus características anatómicas, como se había mencionado previamente. De la misma manera,

es importante recalcar que el promedio total de ganglios después de la aplicación de la técnica fue de 25 por pieza.

El subgrupo de las piezas patológicas de recto en 6 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, muestra los siguientes resultados (tabla 4):

TABLA 4
Número de ganglios identificados con cada técnica en pacientes con cáncer de recto que recibieron tratamiento neoadyuvante antes de ser operados

Seis piezas	Número	Promedio de ganglios	%
Técnica convencional	49	8,1 (2-12)	50
Aclaramiento ganglionar	49	8,1 (6-14)	50
Total de ganglios	98	16	100

En este subgrupo se encontró un promedio de 8 ganglios por pieza quirúrgica, cifra que se encuentra por debajo de la recomendación de 12 ganglios de la *American Society of Clinical Oncology*. Después del aclaramiento se obtuvieron 8 ganglios adicionales, en promedio, que se traducen en un rendimiento del 100% y se obtuvo el 50% del total de los ganglios con el aclaramiento. El promedio total de 16 ganglios después del aclaramiento fue francamente superior al recomendado para una adecuada estadificación en este subgrupo en particular.

El 94% de los ganglios hallados con la técnica de aclaramiento ganglionar (n=208) fueron menores de 5 mm y sólo el 6% (n=14) eran mayores de 5 mm de diámetro. Esto toma importancia en el hecho de que se calcula que 77% de las metástasis ganglionares se presentan en ganglios de este tamaño ⁽¹¹⁻¹⁷⁾.

La tabla 5 muestra el porcentaje de reportes anatomopatológicos con más de 12 ganglios. Antes del aclaramiento, 40% de los informes eran de menos de 12 ganglios; después de la aplicación de la técnica, solamente en un caso no se logró llegar a esta cifra. Se trataba de un paciente que recibió terapia neoadyuvante, en el cual se obtuvieron 2 ganglios en el estudio

convencional y, después de la técnica, se llegó a 8 ganglios.

TABLA 5
Número de casos con más de 12 ganglios extraídos del espécimen quirúrgico, según la técnica utilizada

	N	%
Antes del aclaramiento	12/20	60
Después del aclaramiento	19/20	95

En 10% de nuestros casos hubo un cambio de estadio con respecto a su clasificación pTNM. En el primer caso se procesaron dos estructuras que inicialmente se pensaba eran ganglios, y que fueron informadas por el patólogo como siembras en el peritoneo y no como estructuras ganglionares, pasando de estadio T4N0M0 a estadio T4N0M1, lo cual lo convirtió en un estadio IV después del aclaramiento ganglionar. El otro caso era un tumor T3N0M0 y después del aclaramiento se identificó un ganglio con compromiso tumoral, por lo cual pasó al estadio T3N1M0. En otros dos casos se identificaron ganglios metastásicos, pero que no cambiaron el pTNM pues estaban ya clasificados como N2.

Discusión

Gracias a los hallazgos del estudio, se pudo concluir que:

- La técnica de aclaramiento ganglionar es factible, efectiva y eficiente.
- El aclaramiento ganglionar puede mejorar la estadificación tumoral.
- La técnica fue estandarizada en el Hospital Universitario San Ignacio y se adoptó como técnica de procesamiento de rutina.
- Se integró y reentrenó el grupo de patología y el grupo quirúrgico.

Sin embargo, encontramos algunas limitaciones entre las que se mencionan las siguientes:

- Número de casos: bajo para establecer el real impacto de la aplicación del aclaramiento ganglionar.
- Sesgo de observador: el mismo grupo investigador fue el que realizó el aclaramiento y el análisis estadístico.
- Presencia del efecto halo durante el estudio piloto: al inicio del trabajo se reportaron pocos ganglios; al enterarse los patólogos de que el trabajo se encontraba en curso, inmediatamente se empezaron a reportar más ganglios. Aún así, siempre se hallaron más ganglios con el aclaramiento. Si bien este efecto benefició a nuestros pacientes, pensamos que si

hubiese existido un control ciego, el impacto de la prueba hubiese sido mayor.

En el momento existen algunas perspectivas futuras y la principal es la necesidad de desarrollar un trabajo de investigación que incluya un mayor número de pacientes, con el fin de determinar la utilidad de la implementación de la técnica propuesta. Este trabajo actualmente está en curso y se trata de un estudio multicéntrico en el que se espera poder incluir 200 casos. Además, dejamos pendiente la aplicación de la técnica en otros procedimientos, como vaciamientos cervicales, axilares, inguino-iliacos y todos los del sistema gastrointestinal.

Use of lymphatic node clearance

Abstract

Lymphatic node clearance is the technique that dissolves the emulsion and removes the color of the fat tissues for the easy identification of lymph node structures. By means of this technique it has been possible to identify up to 100% of the additional nodes in the study of colorectal cancer specimens.

This technique has had capital importance in the subgroup of patients having neoadjuvant chemotherapy, the one that poses greater difficulties in the pathology study. 94% of nodes identified by the clearance method were 5 mm or less in diameter. Change in staging occurred in 10% of the cases included in this pilot study.

Key words: colonic neoplasms, rectal neoplasms, lymph node excision, diagnosis, colorectal surgery, laparotomy.

Referencias

1. DI CATALDO A, SCILLETA B, LATINO R, COCUZZA A, LI DESTRI G. The surgeon as a prognostic factor in the surgical treatment of rectal cancer. *Surg Oncol.* 2007;16:S53-6.
2. NAGTEGAAL ID, VAN KRIEKEN MJH. The multidisciplinary treatment of rectal cancer: pathology. *Ann Oncol.* 2007;18(Suppl.9):219-16.
3. GOLDSTEIN NS, SANFORD W, COFFEY M, LAYFIELD LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol.* 1996;106:209-16.
4. MAINPRIZE KS, HEWAVISIN THE J, SAVAJE A, MORTENSEN M, WARREN B. How many lymph nodes to stage colorectal carcinoma? *J Clin Pathol.* 1998;51:165-6.
5. STEWART BW, KLEIHUES P, editors. World cancer report. 1st edition. Lyon: IARC Press; 2003;198-202.
6. TORRICELLI P. Rectal cancer staging. *Surg Oncol.* 2007;16:S49-50.
7. American Gastroenterological Association. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale -update based on new evidence. *Gastroenterology.* 2003;124:544-60.

8. SMITH A, KHALIFA MA, LAW CH. Multimodal CME for surgeons and pathologists improves colon cancer staging. *J Cancer Educ*. 2003;18:81-6.
9. BROWN HG, LUCKASEVIC TM, MEDICH DS, CELEBREZZE JP, JONES SM. Efficacy of manual dissection of lymph nodes in colon cancer resections. *Mod Pathol*. 2004;17:402-6.
10. SÁNCHEZ W, LUNA-PÉREZ P, ALVARADO I, LABASTIDA S, HERRERA L. Modified clearing technique to identify lymph node metastases in post-irradiated surgical specimens from rectal adenocarcinoma. *Arch Med Res*. 1996;27:31-6.
11. ANDREOLA S, LEO E, BELLI F, BUFALINO R, TOMASIC G, LAVARINO C, *et al*. Manual of dissection of adenocarcinoma of the lower third of the rectum specimens for detection of lymph node metastases smaller than 5 mm. *Cancer*. 1996;77:607-12.
12. DWORAK O. Morphology of lymph nodes in the resected rectum of patients with rectal carcinoma. *Pathol Res Pract*. 1991;187:1020-4.
13. GRINNELL R. Lymphatic metastases of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*. 1950;131:421-38.
14. HERRERA L, VILLARREAL JR. Incidence of metastases from rectal adenocarcinoma in small lymph nodes detected by a clearing technique. *Dis Colon Rectum*. 1992;35:783-8.
15. HERRERA-ORNELAS L, JUSTINIANO J, CASTILLO N, PETRELLI NJ, STULC JP, MITTELMAN A. Metastases in small lymph nodes from colon cancer. *Arch Surg*. 1987;122:1253-6.
16. HIDA J, MORI N, KUBO R, MATSUDA T, MORIKAWA E, KITAOKA M, *et al*. Metastases from carcinoma of the colon and rectum detected in small lymph nodes by the clearing method. *J Am Coll Surg*. 1994;178:223-8.
17. RODRÍGUEZ-BIGAS MA, MAAMOUN S, WEBER TK, PENETRANTE RB, BLUMENSON LE, PETRELLI NJ. Clinical significance of colorectal cancer: metastases in lymph nodes <5 mm in size. *Ann Surg Oncol*. 1996;3:124-30.
18. ARAV E, PICOT M, DE LA TOUR DU PIN E, YAZIJI N, MAJEK E, PATEY M, *et al*. How to optimize lymph node dissection in colorectal cancers. A technique for simple and efficacious clarification. *Ann Pathol*. 1999;19:147-50.
19. AMAT I, BELOQUI R, DEL LLANO P, GÓMEZ-DORRONSORO M, LARRINAGA B, CÓRDOBA A, *et al*. Comparative results of ganglion dissection in cancer of the rectum with and without prior treatment of the adipose tissue. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26:433-5.
20. CANDELA FC, URMACHER C, BRENNAN MF. Comparison of the conventional method of lymph node staging with a comprehensive fat-clearing method for gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 1990;66:1828-32.
21. HIDA J, YASUTOMI M, TOKORO T, KUBO R. Examination of nodal metastases by a clearing method supports pelvic. Plexus preservation in rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:510-4.
22. JASS JR, MILLER K, NORTHOVER JM. Fat clearance method *versus* manual dissection of lymph nodes in specimens of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 1986;1:155-6.
23. PICHARDO-BAHENA R, BARREDO PB, MÉNDEZ-SÁNCHEZ N. Aclaramiento ganglionar técnicas e indicaciones. *Med Sur* 2001; 8 (4): 117-118.
24. CAWTHORN S, GIBBS J. Clearance technique for the detection of lymph nodes in colorectal cancer. *Br J Surg*. 1986;73:58-60.
25. NEWELL KJ, SAWKA BW, RUDRICK BF. GEWF solution. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:642-5.

Correspondencia

SEBASTIÁN QUINTERO, MD

Correo electrónico: sebastianquintero@yahoo.com

Bogotá, Colombia