

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Análisis histopatológico del ganglio centinela. Técnica y resultados

Drs. RODRIGO IGLESIAS G, RENATO SANDOVAL S, RICARDO SCHWARTZ J, RICARDO OLGUIN L

Servicio de Cirugía y Anatomía Patológica. Hospital Militar de Santiago

RESUMEN

En la mayoría de los tumores sólidos el compromiso ganglionar neoplásico regional es el principal factor pronóstico en ausencia de enfermedad a distancia. La necesidad imperiosa de conocer esta situación ha motivado el vertiginoso desarrollo del mapeo linfático y biopsia del "ganglio centinela". En esta presentación exponemos nuestra experiencia en los primeros 60 estudios histopatológicos de ganglio centinela (30 melanomas, 18 cánceres de mama, 10 cánceres cutáneos no melanoma y 2 carcinomas vulvares. Todos los ganglios centinela fueron fijados en formalina tamponada por 8 horas, procesando la totalidad del ganglio y realizando tinción clásica con hematoxilina-eosina. Ocasionalmente se usaron otras tinciones especiales complementarias (PAS, melanina, etcétera). A todos los ganglios catalogados como negativos con H&E se les practicó tinción inmunohistoquímica (IHQ) específica para la patología en estudio. De los 65 ganglios estudiados 11 fueron positivos para neoplasia con H&E (6/30 melanomas y 5/18 carcinomas mamarios). De los 54 ganglios negativos con H&E tratados con IHQ 3 demostraron presencia de células tumorales (2/24 melanomas y 1/13 carcinomas mamarios). Se concluye lo trascendente de un acucioso estudio histopatológico del ganglio centinela para obtener un certero diagnóstico del compromiso ganglionar regional de la enfermedad y desarrollar una terapia más eficaz.

PALABRAS CLAVES: **Ganglio centinela, estudio histopatológico**

SUMMARY

In most solid tumors, regional lymph node involvement is the prognostic factor in the absence of distant metastases. In order to know the regional lymph node status, lymph node mapping and the sentinel lymph node technique have been developed. We present our experience with the first 60 sentinel lymph node biopsies (30 melanomas, 18 breast cancers, 10 non-melanocytic skin cancers and 2 vulvar cancer). Sentinel lymph nodes were submitted in toto after 8 hours of fixation in buffered formalin. All cases were stained with hematoxylin-eosin (H-E) and special stains like PAS or melanin when indicated. All lymph nodes that were negative with routine HE stain were submitted for specific immunohistochemical stains (IHC). Out of the 65 lymph studied, 11 were positive for metastatic involvement with HE stain (6/30 melanomas and 5/18 breast cancers). Of 54 negative lymph nodes, 3 were positive for metastasis following IHC stains (2/24 melanomas and 1/13 breast cancers). In conclusion, a thorough histologic study of the sentinel lymph node is fundamental to establish regional lymph node status and administering the right treatment.

KEY WORDS: **Sentinel lymph, histologic study**

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de los tumores sólidos el compromiso ganglionar regional tiene significancia im-

plicancia pronóstica y terapéutica, en ausencia de enfermedad sistémica demostrable.¹⁻³

El examen clínico de los ganglios regionales cuando son accesibles (mama cutáneo, vulva, car-

cinomas cutáneo no melanoma, etcétera) es inadecuado como herramienta diagnóstica de las metástasis linfáticas por los falsos negativos y positivos que tiene. Con el vertiginoso avance tecnológico los exámenes de imágenes (US, RX, TAC, RNM, PET, etcétera) no han mejorado sustancialmente esta situación.⁴⁻⁶ Así la disección ganglionar regional completa electiva y el análisis histopatológico estándar ha sido por lo general la "norma" para determinar el compromiso neoplásico ganglionar; a pesar de la alta morbilidad que conlleva el procedimiento, que más de la mitad de los pacientes son catalogados como N0 y que de éstos entre 12 y 18% recidivarán de su enfermedad en los próximos 5 años.⁷⁻⁸

Sin embargo, la innovativa técnica del mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela desarrollada por Donald Morton para melanoma⁹ y Armando Guiliano para mama^{10,11} ha demostrado mejorar la certeza en el diagnóstico del estadio linfático regional minimizando las complicaciones, por ser una técnica mínimamente invasiva y entregar una reducida pero representativa cantidad de tejido linfático para un estudio histopatológico especial.

En esta presentación exponemos nuestra experiencia en el análisis histopatológico de los primeros 60 pacientes en que desarrollamos la técnica del mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre marzo de 1999 y julio de 2001 consideramos 60 pacientes portadores de un carcinoma sólido que requerían de estadificación ganglionar (44 mujeres y 16 hombres, entre 15 y 91 años) y que fueron sometidos exitosamente a la técnica de mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela como lo describiéramos en una publicación anterior;¹² en 30 melanomas, 18 cáncer de mama y 12 cánceres cutáneos no melanoma (2 carcinomas escamosos vulvares, 7 carcinomas epidermoides cutáneos, 2 carcinomas escamosos de labio y un carcinoma de células de Merckel).

En 56 pacientes se extirpó un ganglio centinela, en 3 pacientes 2 ganglios y en uno 3 ganglios.

Los ganglios linfáticos fueron fijados en formalina tamponada por 8 horas e incluidos en parafina. Se practicaron cortes de la totalidad del ganglio de 3 mm de grosor y todos los cortes fueron incluidos en forma separada. Los cortes histológicos fueron seriados y teñidos con tinción de hematoxilina y eosina clásica.

Los ganglios considerados histológicamente negativos para metástasis fueron estudiados con técnica inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales BioGenex concentrados con revelador DAB, indicado de acuerdo al tipo de cáncer estudiado: S-100, HMB-45 o Melan-A en caso de melanoma, citoqueratina AE1 y AE3 en cáncer de mama y carcinoma epidermoide y Enolasa neuroespecífica en carcinoma de Merckel.

RESULTADOS

De 65 ganglios analizados en 60 pacientes, 11 fueron positivos para neoplasia con tinción clásica de hematoxilina-eosina (6 de 30 melanomas y 5 de 18 carcinomas mamarios), 3 de los cuales fueron considerados micrometástasis (focos < de 2 mm). De los restantes 54 ganglios interpretados como negativos con H&E que se tiñeron con IHQ específica, 3 demostraron presencia de células tumorales (2 de 24 melanomas y 1 de 13 carcinomas mamarios) (Tabla 1).

El patrón de compromiso tumoral ganglionar se presentó principalmente en la zona subcapsular (8 de 11 ganglios) y menos frecuentemente en la zona medular (3 de 11 ganglios). No encontramos afectación con el patrón celular difuso (Figura 1).

DISCUSIÓN

La técnica del mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela reportada desde mediados de los noventa para melanoma y mama;^{9,10} y más recien-

Tabla 1
CASUÍSTICA

	Ganglio (+) H&E macrometástasis	Ganglio (+) H&E micrometástasis	Ganglio (-) (H&E (+) IHQ	Ganglio (-) H&E IHQ
Melanoma cutáneo n=30	4	2	2	22
Cáncer de mama n= 18	4	1	1	12
Cáncer epidermoide cutáneo n=7	0	0	0	7
Cáncer vulva n= 2	0	0	0	2
Cáncer labio n=2	0	0	0	2
Cáncer células Merckel n=1	0	0	0	1

temente desarrollada para una gran variedad de tumores sólidos,¹³⁻¹⁵ en que el diagnóstico del estadio ganglionar es trascendente como pronóstico y guía terapéutica, se ha extendido rápidamente al demostrar un mejor costo efectividad: minimizando las complicaciones de procedimientos comparables y superando la exactitud diagnóstica del compromiso ganglionar regional.¹¹ Esta mejora estaría dada en que el estudio de una reducida cantidad de tejido linfático (1 ó 2 ganglios), capaz de predecir el estado del resto de la cadena ganglionar^{10,16-20} examinada en forma seriada múltiple múltiple con H&E y eventualmente con IHQ específica aumenta significativamente el hallazgo de metástasis en comparación con la técnica clásica de estudio histopatológico de cortes simples de H&E de una gran cantidad de ganglios linfáticos obtenidos de una disección regional estándar.¹⁷ (Figuras 2, 3, 4 y 5).

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes que evidencian micrometástasis, entendidas éstas por la mayoría de los autores como focos de invasión tumoral menores de 2 mm, tienen mayor índice de recidiva de la enfermedad y menor supervivencia global de 10 a 18%.¹⁸ Como lo demostrara el estudio de Rosen y col,¹⁹ las pacientes con carcinoma mamario T1 y micrometástasis axilares tenían mejor pronóstico a 6 años, el que se igualaba en el largo plazo (12 años) a las de pacientes con macrometástasis. Presumiblemente las metástasis se inician como pequeños depósitos que crecen gobernados por factores biológicos diversos con el paso del tiempo.

La afectación metastásica ganglionar se presenta en 4 patrones clásicos:²⁰ el más frecuente es la aparición de brotes tumorales en la región subcapsular del ganglio, algo menos frecuente un nó-

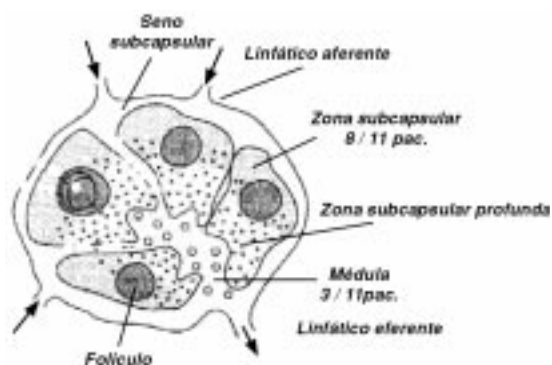


Figura 1. Esquema de un ganglio linfático y la localización más frecuente de implantación metastásica.

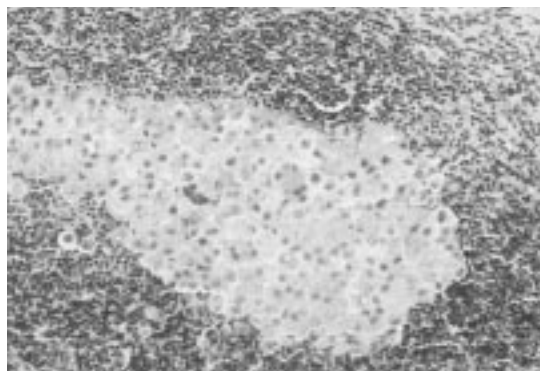


Figura 2. Metástasis ganglionar inguinal de un melanoma cutáneo teñida con H&E de aproximadamente 2 mm en una paciente mujer de 78 años de edad. La disección ganglionar que se efectuó no demostró otras metástasis ganglionares, sin embargo, a los 8 meses presentó diseminación pulmonar y hepática.

dulo único en la región medular, rara vez la forma difusa de todo el ganglio y por último las micrometástasis pesquisables tras un estudio minucioso de los desgastes de cortes con H&E o con técnicas IHQ. Esta situación se reprodujo en nuestra pequeña serie.

CONCLUSIONES

La técnica del mapeo linfático y búsqueda del ganglio centinela es una herramienta costo-efectiva eficiente, al permitir que el análisis histopatológico específico del material obtenido mejore significativamente el rendimiento diagnóstico del estadio ganglionar regional en la mayoría de los tumores sólidos.

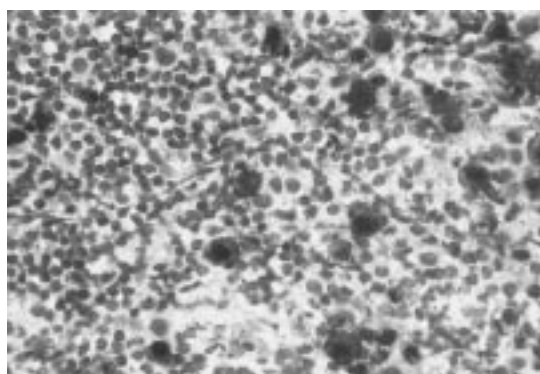


Figura 3. Tinción IHQ Melan A positiva en un ganglio axilar negativo para tinción H&E en una paciente con melanoma cutáneo. El resto de los ganglios de la disección fue negativo.

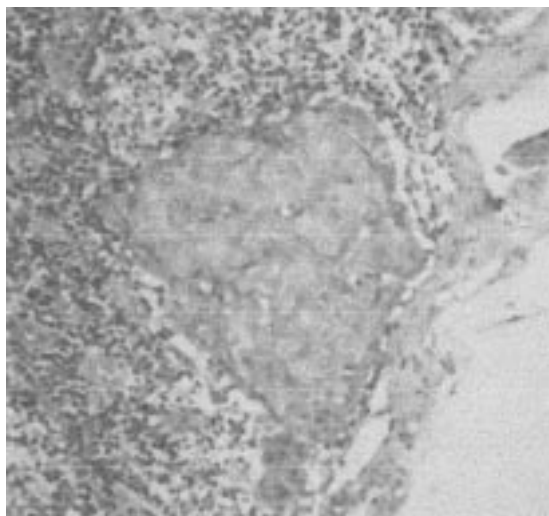


Figura 4. Micrometástasis ganglionar subcapsular axial de un adenocarcinoma mamario < de 1 mm teñida con H&E lograda en cortes de desgaste de un ganglio centinela. El resto de los ganglios axilares fueron considerados negativos con H&E.

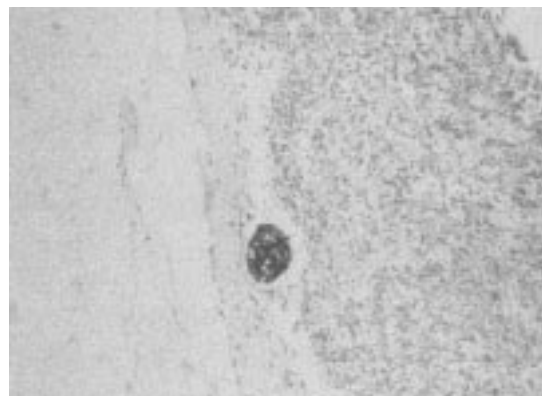


Figura 5. Micrometástasis de adenocarcinoma mamario teñida con IHQ citoqueratina en un ganglio axilar cuya tinción con H&E fue considerada negativa.

BIBLIOGRAFÍA

- Balch CM, Soong S, Shaw HM *et al*: An analysis of prognosis factor in 8500 cutaneous melanoma. In: Balch C. Cutaneous Melanoma. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott 1992; 165-87.
- Fisher B, Redmond C, Fisher ER: The contribution of recent NSABP clinical trial of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology –an overview of finding. Cancer 1980; 46: 1009-25.
- Buzaid AC, Tinoco LA, Jendrioba D *et al*: Prognostic value of size of lymphnode metastases in patient with cutaneous melanoma. J Clin Oncol 1995; 13: 2361-8.
- Ilkhampour ZS, Harris KM, Staigler MY, Ganott MA: Characteristics of axillary adenopathy as a predictor at mammography and sonography (abstract). Radiology 1993; 189: 244-8.
- Allan SM, McVicar D, Sacks MPM: Prospects for axillary staging in breast cancer by magnetic resonance imaging (abstract). Br J Radiol 1993; 66(Suppl): 15-6.
- Black RB, Taylor TV, Merrick MV, Foster AM: Prediction of axillary metastases in breast cancer by lymphocintigraphy. Lancet 1980; 2: 15-7.
- Fisher B, Bauer M, Wickerman DL *et al*: Relation of number of positive axillary node to prognosis of patient with breast cancer. NSABP update. Cancer 1983; 52: 1551-7.
- Rosen PD, Saigo P, Braun DW Jr, Weathers E, Depalo A: Predictor of recurrence in Stage I (T1N1M0) breast carcinoma. Ann Surg 1981; 193: 15-25.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH *et al*: Technical detail of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127: 392-9.
- Giuliano AE, Kirgman DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 3: 391-401.
- Giuliano AE, Dale P, Roderick RT, Morton DL, Evans S: Improve axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. Ann Surg 1995; 222: 394-401.
- Iglesias R, Schwartz R, Gómez L, Neubauer S: Biopsia de ganglio centinela localizado mediante linfocintigrafía Tc-99 dextrán en melanoma cutáneo. Rev Chil Cir 2001; 53: 370-4.
- Koch VM, Choti MA, Civelek AC, Eisele DW, Saunders JR: Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 12: 455-9.
- Senthil-Kumar MP, Ananthakrishnan N, Prema V: Predicting regional lymph node metastasis in carcinoma of the penios: a comparison between fine-needle aspiration cytology, sentinel node biopsy and medial inguinal lymph node biopsy. Br J Urol 1998; 81: 453-7.
- Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE: Sentinel lymphadenectomy in tiroid malignant neoplasms. Arch Surg 1998; 133: 288-92.
- Turner R, Ollila D, Krasne D: Histopatologic validation of the sentinel lymph node hypotesis for breast carcinoma. Ann Surg 1997; 226: 271-8.
- International (Ludwig) Breast Study Group: Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast carcinomas. Lancet 1990; 335: 1565-8.
- Trojani M, De Mascarel I, Bonichon F *et al*: Micrometastases to axillary lymph node from carcinoma of breast detection by immunohistochemistry and prognostic significance. Br J Cancer 1987; 55: 303-6.
- Rossen PP, Saigo PE, Braun DW *et al*: Axillary micro and macrometastases in breast cancer. Ann Surg 1981; 194: 585-91.
- 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.