

MICROMETÁSTASIS EN GANGLIO CENTINELA

Alejandra Maciel

RESUMEN

El tema de las micrometástasis en el ganglio centinela constituye, en la actualidad, un tema de controversia para los distintos especialistas en mama; y aunque aún no contamos con la información completa que nos permita sacar conclusiones con respecto al significado clínico de estas "pequeñas metástasis", los patólogos nos vemos, con cierta frecuencia, frente al desafío de diagnosticarlas.

Palabras clave

Micrometástasis. Ganglio centinela. Patología.

SUMMARY

The subject matter concerning micrometastases in the sentinel node is currently a controversial issue in breast pathology. The reason for this is that we still do not know the implications of this "small metastases" and the impact they have to prognosis of disease. The significance and implications of such findings remain to be fully elucidated, meanwhile we pathologist are challenged with identifying them.

Key words

Micrometastases. Sentinel node. Pathology.

La biopsia del ganglio centinela fue introducida en la década del noventa y con sólo uno o pocos ganglios para estudiar, los patólogos comenzamos a realizar múltiples niveles histológicos de ese o de esos pocos ganglios; es decir, el estudio seriado con técnica de rutina, con coloración con hematoxilina-eosina (H-E), al cual agregamos la inmunohistoquímica (IHQ). Esto significa que recibimos menos material, pero lo estudiamos más exhaustivamente. Antes de la introducción de la biopsia del ganglio centinela, era habitual estudiar solamente un corte histológico de una de las mitades de cada ganglio de la linfadenectomía tradicional. Hoy sabemos que estudiando la mitad de los ganglios de mayor tamaño, se pueden perder del 14% al 40% de las macrometástasis. Además, entendemos

que la forma de procesamiento de los ganglios linfáticos considerada adecuada en la era pre-mamográfica, en la que se diagnosticaban carcinomas grandes y palpables, resulta subóptima en la era posmamográfica, en la que se diagnostican carcinomas pequeños con metástasis pequeñas. Este cambio en la evaluación anatómopatológica de los ganglios linfáticos tuvo como lógica consecuencia un aumento en la detección de las micrometástasis. Para Van der Heiden-van der Loo M y col., el número de mujeres con micrometástasis aumentó un 10% aproximadamente, por lo cual, el número de mujeres con ganglios negativos disminuyó ese 10% y el número de mujeres con macrometástasis no se modificó. Es decir, que pacientes con ganglios negativos y metástasis muy pequeñas pasaron a in-

tegrar el grupo de pacientes con ganglios positivos también con metástasis muy pequeñas. De todas maneras, es importante destacar que ambos grupos mejoraron su sobrevida.

Para definir a estas pequeñas metástasis, debemos decir que las mismas se clasifican según su tamaño en micrometástasis y células tumorales aisladas (ITC: isolated tumour cells). Se considera micrometástasis a aquella metástasis menor o igual a 2 mm, pero mayor de 0,2 mm; y células tumorales aisladas a aquellas células aisladas o grupos de células menores o iguales a 0,2 mm (Cuadro I).

Algunos autores utilizan términos como submicrometástasis o nanometástasis para referirse a todo compromiso menor que micrometástasis, pero el término más generalizado es el de "células tumorales aisladas", que es el que propone la estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC). En la clasificación original, el agregado de (i+) significaba que estas células habían sido detectadas con IHQ, pero en la actualidad este criterio cambió y el (i+) indica la presencia de células tumorales aisladas detectadas tanto con IHQ como con la técnica de rutina (H-E). El agregado (i-) indica la ausencia de células tumorales aisladas.

Es un criterio unánime que los métodos más sofisticados que la IHQ, como los estudios de biología molecular (RT-PCR), no se deben utilizar por el momento. Si se utilizan, no se deben tener en cuenta para decidir la conducta terapéutica (Cuadro II).

Los cambios mencionados anteriormente fueron propuestos por Singletary y Connolly en su revisión de la estadificación del AJCC. Estos cambios son conceptualmente importantes. En primer lugar, debemos tener en claro que no importa con que método detectemos una metástasis, ya que esto dependerá fundamentalmente de la forma de procesamiento del ganglio y del entrenamiento y meticulosidad del patólogo. Lo que se debe tener en cuenta para decidir la conducta es el tamaño. Esta aclaración es necesaria

Micrometástasis - ITC
<ul style="list-style-type: none"> • pN1 mi: micrometástasis menor o igual a 2 mm y mayor de 0,2 mm. • pN0 ITC: células tumorales aisladas menor o igual a 0,2 mm. • Si GC se agrega sn.
AJCC Staging Manual 6 th Edition, 2003.

Cuadro I

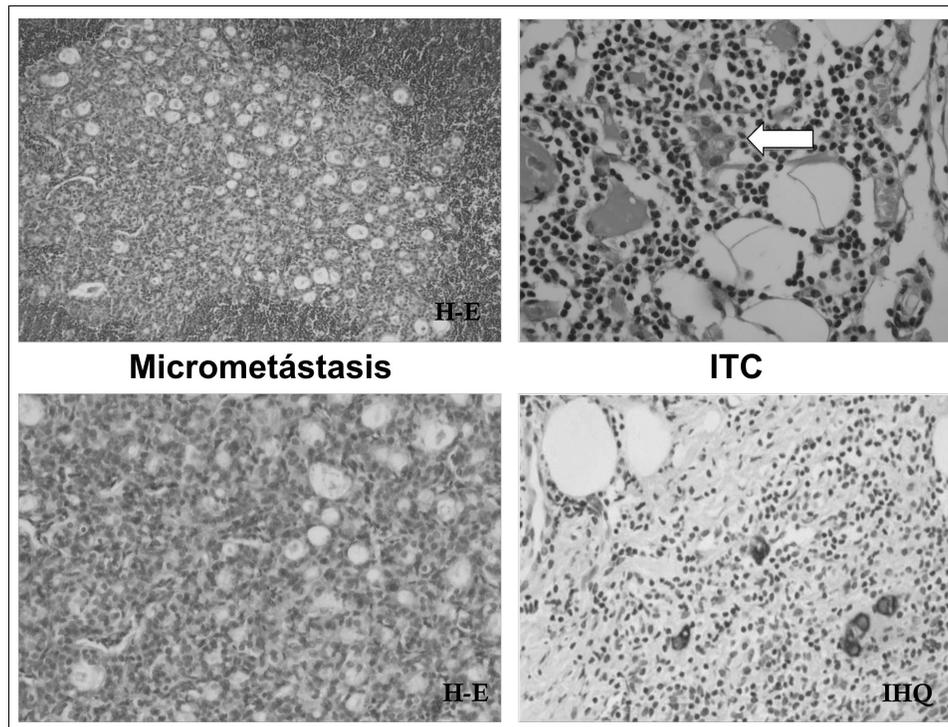
Micrometástasis - ITC
<ul style="list-style-type: none"> • pN0 ITC (i+) con H-E y/o IHQ. • pN0 (i-) no hay células tumorales detectables con ninguno de estos métodos. • RT-PCR → pN0
<p>Singletary E. Connolly JL. Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. <i>Cancer J Clin</i> 2006; 56: 37-47.</p>

Cuadro II

Micrometástasis - ITC
<ul style="list-style-type: none"> • ITC se diferencia de mi en base al tamaño y la identificación puede ser con H-E, IHQ o ambas. • ITC = células tumorales aisladas o pequeños grupos celulares no mayores de 0,2 mm en su mayor dimensión, generalmente sin evidencia histológica de actividad maligna (proliferación o reacción estromal).
<p>Singletary E. Connolly JL. Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. <i>Cancer J Clin</i> 2006; 56: 37-47.</p>

Cuadro III

debido a que, en algún momento, se tuvo en cuenta el método de detección del compromiso ganglionar para decidir conducta: si el diagnóstico surgía de la observación con H-E, se completaba la linfadenectomía y si el hallazgo era con IHQ, no. Este planteo no es del todo incorrecto, ya que si el ganglio centinela se procesa correctamente con técnica de rutina, con cortes histológicos seriados, la IHQ sólo debería detectar células tumorales aisladas. Actualmente ha quedado claro el concepto que la conducta



Cuadro IV

se debe basar exclusivamente en el tamaño del compromiso ganglionar, el cual debe constar en el informe anatomopatológico.

Para estos autores también es importante aclarar que la categoría de células tumorales aisladas no se refiere exclusivamente a células tumorales aisladas, sino también a pequeños grupos celulares, pero no mayores de 0,2 mm y sin evidencia histológica de actividad maligna; es decir, sin reacción del estroma o "estromatización". Éste es un concepto muy importante para nosotros los patólogos, ya que si no hay reacción del estroma, es posible que esas células no tengan el mismo valor biológico que las que sí las producen (Cuadro III).

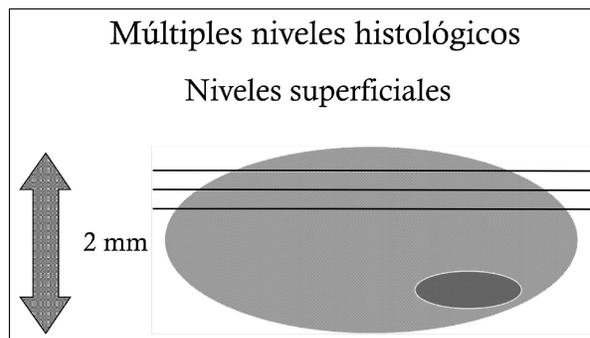
Resulta sencillo comprender que para diagnosticar una macrometástasis, el patólogo no necesita realizar un estudio demasiado exhaustivo del ganglio. Para diagnosticar una micrometástasis, es necesario realizar más niveles histológicos. Y para detectar células tumorales aisla-

das, el estudio debe ser más exhaustivo aún y se debe agregar la IHQ, según lo expresado anteriormente. Pero para estudiar correctamente el ganglio centinela se debe comenzar por un correcto procesamiento macroscópico: si el ganglio es pequeño se puede hemiseccionar y si el ganglio es grande se debe cortar en rodajas paralelas de 2 mm de espesor; de cada una de estas rodajas se debe realizar un determinado número de niveles histológicos a determinados intervalos. Frente a esta situación, los patólogos tuvimos que determinar un número lógico y aceptable de cortes histológicos, aunque todavía no tengamos del todo claro qué tamaño de metástasis debemos buscar. Si sabemos que para encontrar todas las células tumorales aisladas que pueda haber en un ganglio linfático, se deberían realizar cientos de niveles histológicos, lo cual resulta imposible desde el punto de vista práctico. Afortunadamente este tema quedó bien establecido en nuestro Consenso Nacional de Gan-

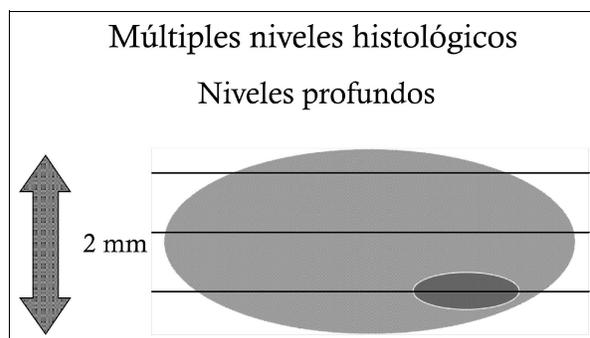
glio Centinela del 2004. En el mismo, el panel de patólogos recomendó realizar 3 (tres) niveles histológicos de cada rodaja obtenida en el procesamiento macroscópico, y esta recomendación sigue vigente. Y tiene vigencia no sólo en nuestro medio, sino también en otros centros prestigiosos. Entre otros tantos, el grupo de patólogos del Beth Israel Deaconess Medical Center de Boston, también recomienda realizar estos 3 niveles de cada rodaja de 2 mm, ya que según ellos, de esta forma se pueden diferenciar mejor las micro de las macrometástasis, ya que hay micrometástasis que se convierten en macrometástasis en los niveles más profundos y esto tiene significado de pronóstico. También porque se pueden detectar metástasis de 1 mm y estas metástasis de 1 mm son más parecidas a otras de 2 mm que a células tumorales aisladas, ya que las mismas están constituidas por miles de células y presentan reacción del estroma (estromatización); es decir, que son más parecidas morfológicamente y desde el punto de vista de su significado biológico. Es por esta razón que es válido preguntarnos si son los 2 mm el mejor punto de corte para diferenciar micro de macrometástasis. Más aún, si tenemos en cuenta que la elección de este punto de corte se basa en que 2 mm es considerada una medida microscópica reproducible y en que macroscópicamente es posible cortar rodajas de este espesor (Cuadro IV).

Con respecto a los niveles histológicos, ya mencionamos que se deben realizar 3 niveles de cada rodaja de 2 mm, pero estos 3 niveles deben ser a determinados intervalos, ya que si son superficiales no mejoran la detección de metástasis. Estos niveles deben ser profundos y a determinados intervalos; además, estos niveles profundos pueden no sólo detectar más metástasis, sino también cambiar el tamaño de las mismas (Cuadros V al VII).

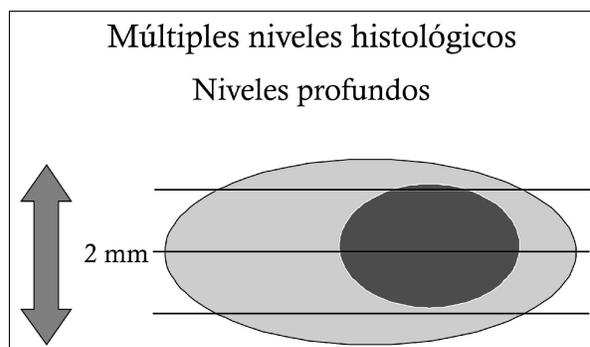
En este punto, queda claro que si procesamos correctamente el ganglio con múltiples niveles histológicos con técnica de rutina (H-E), la



Cuadro V

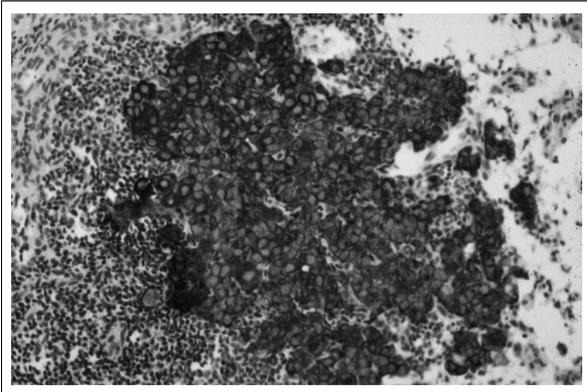


Cuadro VI



Cuadro VII

IHQ detecta predominantemente células tumorales aisladas. Pero es importante tener en cuenta que la IHQ de niveles superficiales no excluye metástasis de mayor tamaño en niveles profundos. El mero hecho de realizar técnicas de IHQ no nos asegura detectar todas las metástasis existentes en un ganglio; esta detección depende más de los múltiples niveles que del método que



Cuadro VIII

utilicemos para evidenciarlas. Uno o pocos cortes histológicos con IHQ no excluyen la posibilidad de células tumorales aisladas en ese ganglio y cuantos más cortes con IHQ se estudien, más células tumorales aisladas se encontrarán. Podemos afirmar que cuanto más busquemos, más vamos a encontrar. Pero debemos buscar correctamente. Si se encuentra una micrometástasis de 2 mm o aún de 1 mm con IHQ, significa que ese ganglio no fue procesado correctamente con múltiples niveles con técnica de rutina (H-E), según lo expuesto anteriormente (Cuadro VIII).

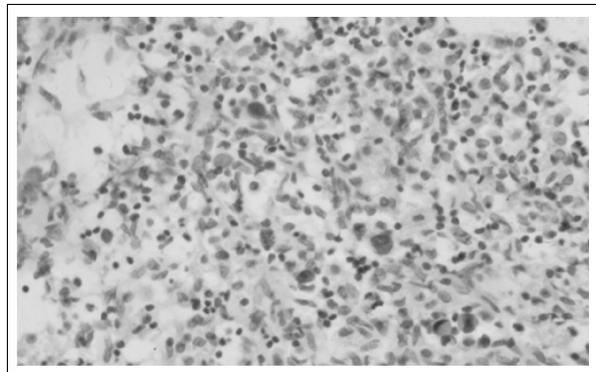
La IHQ sin duda nos facilita la observación de las células tumorales aisladas, ya que se trata de células sueltas inmersas en el tejido linfático del ganglio, muchas veces muy difíciles de distinguir con H-E. Más aún, si se trata de células muy parecidas a los linfocitos, como en el caso del carcinoma lobulillar infiltrante de tipo clásico o a los histiocitos, como en el caso del carcinoma lobulillar infiltrante de tipo histiocitoide (Cuadros IX y X).

De todas maneras no podemos dejar de mencionar que todavía no conocemos el verdadero valor o significado clínico de estas células tumorales aisladas. En un editorial publicado en el año 2003, Michael Lagios se refirió al significado clínico del hallazgo de estas células con IHQ (Cuadro XI).

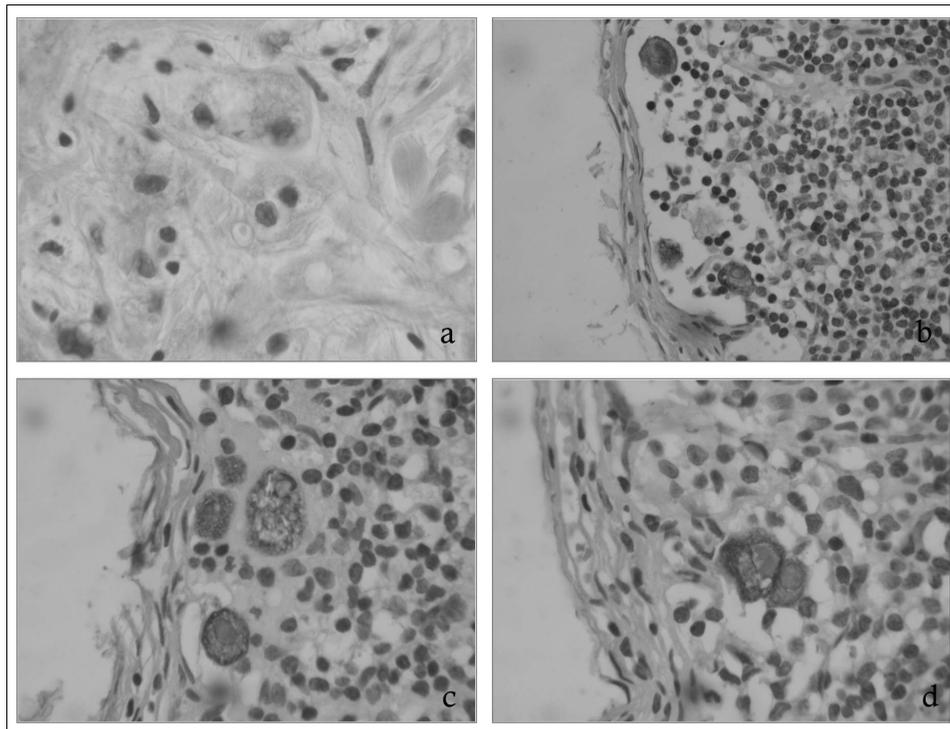
En el último punto, Lagios se refiere a los

falsos positivos de la IHQ, situación que hay que tener en cuenta, ya que sabemos que a mayor sensibilidad del método, mayor cantidad de falsos positivos. Estos falsos positivos se pueden deber a transporte epitelial, especialmente en los casos con biopsia previa de la lesión de la mama, ya sea biopsia quirúrgica o biopsia histológica por punción percutánea. Estas células transportadas son células epiteliales y pueden ser células benignas o malignas; en ambos casos, la marcación con técnica de IHQ que se utiliza en estos casos (citoqueratinas) será positiva, ya que este método no distingue típico de atípico, sino que reconoce la estirpe epitelial. Inclusive esta marcación puede dar positiva en macrófagos que fagocitaron elementos epiteliales. Un aspecto morfológico que puede resultar de ayuda es que en los casos de transporte epitelial por biopsia previa, estas células epiteliales se acompañan de elementos inflamatorios, como por ejemplo macrófagos con pigmento hemosiderínico. Es importante tener en cuenta que una metástasis confiable debe exhibir caracteres citológicos y arquitecturales similares al tumor primario. Por ejemplo, un adenocarcinoma tubular va a mostrar estructuras tubulares en el ganglio y no células tumorales aisladas. Estas últimas constituyen un patrón más característico de compromiso ganglionar por el carcinoma lobulillar.

A todos los aspectos mencionados anteriormente, podemos agregar otros problemas actua-



Cuadro IX



Cuadro X

les o temas no resueltos con respecto al estudio anatomopatológico del ganglio centinela, pero ya no de la forma de procesamiento de dicho ganglio; la problemática actual gira en torno a la forma de medir, de interpretar y de informar estas pequeñas metástasis. Estos temas no resueltos se podrían resumir en los siguientes puntos:

1. La dificultad intrínseca que plantea la medición de estas pequeñas metástasis.
2. Las dificultades en la interpretación del compromiso ganglionar con patrón difuso, como por ejemplo el carcinoma lobulillar.
3. Las dificultades en la interpretación de la presencia de múltiples grupos de células tumorales, situación que también se puede observar en el carcinoma ductal NOS.
4. La necesidad de tener en cuenta otras características del compromiso ganglionar, además del tamaño y la distribución, para clasificar las metástasis.

Las macrometástasis no nos plantean dificultades en la medición, son fáciles de medir. En el otro extremo del espectro, si se trata de pocas células tumorales aisladas, éstas son fáciles de contar y no las medimos, ya que son no medibles. Pero entre estas situaciones extremas, hay algunas micrometástasis y submicrometástasis difíciles de medir y, por lo tanto, de categorizar, cuya reproducibilidad diagnóstica no es buena. La mejor forma de comprender estas dificultades es planteando casos reales, que se nos presentan en nuestra práctica diaria:

1. Si observamos exclusivamente un grupo de células tumorales (células tumorales aisladas) menor de 0,02 cm, el mismo se categoriza pN0 ITC (i+). ¿Pero qué ocurre si son 2 (dos) grupos con estas características separados por linfocitos normales? ¿Lo debemos seguir clasificando pN0 ITC (i+) por su tamaño individual o debemos medir to-

Implicancias clínicas del hallazgo de ITC con IHQ
<ul style="list-style-type: none"> • Confusión entre los oncólogos tratantes. • Sobreestadificación: células tumorales aisladas + con IHQ consideradas "metástasis" comparables con otras un millón de veces mayores, estas últimas con probado valor de pronóstico. • 13% de GC comprometidos en CDIS (Cox y col.). • 52% de GC comprometidos en pacientes con tumores T1a,b (Dowlatshahi y col.). • Aquellas pacientes con 100 o más células + con IHQ tendrían peor pronóstico (Cote y col.). • Falsos positivos de la IHQ: transporte epitelial, biopsia previa, histiocitos, etc. Una micrometástasis confiable debe exhibir caracteres citológicos y arquitecturales similares al tumor primario (Page y Carter).
Lagios MD. <i>J Surg Oncol</i> (Ed) 2003; 83: 1-4.

Cuadro XI

da la zona en la cual se encuentran estos grupos de células y lo clasificamos como micrometástasis y, por lo tanto, pN1. Las recomendaciones en general son considerarlo pN0 ITC (i+), es decir, células tumorales aisladas.

2. En el caso del ganglio difusamente comprometido por células sueltas o pequeños grupos celulares, aunque ningún grupo de células sea mayor de 0,02 cm, ¿lo debemos seguir considerando células tumorales aisladas pN0 ITC (i+) o se trata de una micrometástasis o, más aún, de una macrometástasis de acuerdo al tamaño de la zona comprometida? La recomendación en este caso es considerarlo pN1, ya sea pN1mi o pN1a, ya que se considera que éste es un patrón típico de infiltración del carcinoma lobulillar, que así como infiltra en forma difusa en la mama, es lógico que adopte el mismo patrón de infiltración en el ganglio. En esta situación, se debe medir el área mayor comprometida.
3. Cuando el compromiso consiste en grupos de células en senos linfáticos capsulares o subcapsulares se categoriza pN1 (i+), aun-

que se trate exclusivamente de embolizaciones o permeación de estos senos linfáticos y no de la presencia de las mismas en el parénquima ganglionar propiamente dicho.

Con respecto a este punto, hay algunos trabajos que consideran que esta localización del compromiso ganglionar (en senos linfáticos) se asociaría a un menor porcentaje de ganglios no centinela comprometidos, entre otros factores de pronóstico, que la observada cuando la localización del compromiso ganglionar es en el parénquima ganglionar propiamente dicho.

4. Otro problema es cuando estas metástasis pequeñas se localizan en la cápsula y/o en el tejido adiposo periganglionar. Esta situación tiene dos tipos de implicancias, la primera es en el estudio intraoperatorio, ya que la metástasis no sólo es pequeña, sino que además está en el espesor de una cápsula fibrosa y no en el parénquima noble del ganglio, por lo cual, es más difícil que estas células tengan impronta en los preparados citológicos realizados durante el acto quirúrgico; esto justifica un falso negativo del estudio intraoperatorio. La categorización de este tipo de metástasis en el estudio diferido también es complicada, ya que aunque sea pequeña no se trata de un foco metastásico en el parénquima ganglionar, sino que es capsular o en el tejido adiposo periganglionar.

Queda claro que todavía hay una serie de temas no resueltos con respecto a estas pequeñas metástasis. No sólo no conocemos exactamente el valor clínico de las mismas, sino que algunas veces también tenemos dificultades con respecto a la medición de las mismas, a su interpretación y a su categorización. Esta situación trae como consecuencia la falta de reproducibilidad diagnóstica de estos tipos de compromiso ganglionar. Hay varios trabajos que reflejan estas discrepancias entre observadores. La re-

Veinticinco ganglios linfáticos metastásicos revisados por diez patólogos (H-E e IHQ; sólo uno con macrometástasis). Sólo 3 casos (12%) diagnosticados "correctamente" por todos los patólogos.

Roberts CA, et al. Interpretative disparity among pathologists in breast sentinel lymph node evaluation. *Am J Surg* 2003; 18:324.

Cincuenta imágenes digitales de ganglios con compromiso de bajo volumen, revisadas por veintitrés patólogos. Sólo un caso fue categorizado (pN) de la misma forma por todos los participantes. Sólo el 28% de los casos fueron clasificados igual por más del 80% de los patólogos.

Cserni G, et al. Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells. *Cancer* 2004; 103:358.

Cuadro XII

producibilidad diagnóstica de estas pequeñas metástasis es fundamental para comparar resultados y de acuerdo a ello, determinar el verdadero valor o significado clínico de las mismas (Cuadro XII).

En este sentido, es probable que la próxima edición de la clasificación del AJCC contemple y resuelva algunos de los temas anteriormente mencionados. La última clasificación del AJCC es del 2003 y la próxima será del 2009 (7ª edición). Ya se conocen algunos cambios propuestos para esta clasificación:

1. Se pondría un límite de 200 células en un preparado histológico para clasificar a ese compromiso ganglionar como células tumorales aisladas (ITC); si hay más de 200 células se lo debería categorizar como micrometástasis.
2. El otro cambio propuesto es que "sn", que se refería a *sentinel node*, se va a usar para designar el estudio de menos de 6 (seis) ganglios; o sea, *sampling of nodes*.

Como dijimos al comienzo, el tema de las micrometástasis y compromisos menores en el ganglio centinela constituye un tema de controversia para los distintos especialistas en mama,

muy especialmente con respecto a su valor biológico y, por lo tanto, a su significado clínico. Hay innumerables estudios publicados al respecto, pero desde el punto de vista anatomopatológico, no hay estudios que demuestren fehacientemente que las metástasis menores de 0,2 cm tengan significado pronóstico definitivo en lo que se refiere a sobrevida, ya que los que parecieran hacerlo no son claros con respecto al procesamiento inicial de los ganglios linfáticos. Si el estudio no especifica cómo fueron procesados los ganglios linfáticos, con examen microscópico de la totalidad del ganglio, es altamente probable que la mitad de los ganglios linfáticos de mayor tamaño no haya sido procesada, debido a que, como mencionamos anteriormente, ésta era la forma en que se procesaban los ganglios de una linfadenectomía tradicional, antes de la técnica del ganglio centinela. La mejor prueba de lo expresado es que si realizando los cortes adicionales, los autores encuentran alguna macrometástasis, significa que el procesamiento original no fue el adecuado. Además, no hay un método estándar establecido para este procesamiento y muchas veces ni se menciona el método utilizado.

En este sentido, Tan y col. le asignan significado de pronóstico a estas metástasis que los autores denominan "ocultas"; es decir, aquellas que aparecen cuando se realizan cortes histológicos adicionales, tanto con técnica de rutina (H-E), como con técnica de IHQ, de los ganglios linfáticos diagnosticados originalmente como negativos. Pero los autores hacen las aclaraciones correspondientes con respecto a los puntos anteriormente mencionados (Cuadro XIII).

Así planteadas las cosas, no es posible aún sacar conclusiones. Pero sí queda claro que los futuros estudios deberían asegurar el estudio completo del ganglio, clasificar metástasis de acuerdo a su tamaño y no al método de detección, y categorizarlas de acuerdo a una clasificación que contemple las modificaciones necesarias de acuerdo a los conocimientos actuales;

- Dos cortes adicionales con H-E y en cada nivel IHQ para citoqueratina.
- Células tumorales adicionales en el 23% de las pacientes: 1% macrometástasis; 5% micrometástasis; y 17% ITC.
- El hallazgo de macrometástasis con niveles adicionales indica que el muestreo inicial fue subóptimo.
- Nunca hubo un método estándar para el examen de los GL.
- Los autores no especifican cómo fueron procesados originalmente los GC.

Tan LK, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: results in 368 node-negative patients with 20-year follow-up. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1803.

Cuadro XIII

éstas incluyen características morfológicas adicionales, además del tamaño, que puedan identificar metástasis con significado de pronóstico, como la angiogénesis y la proliferación y reacción del estroma. El criterio de estromatización es fundamental; no tienen el mismo valor las células en tránsito, que las que producen reacción del estroma y constituyen verdaderos focos metastásicos. Este tema también ha sido extensamente abordado por distintos autores en los últimos años.

Comenzamos nuestra experiencia en ganglio centinela a fines del año 1994. En el año 2000 ya habíamos modificado la forma de procesamiento de los ganglios y este cambio tuvo como consecuencia que del 100% de nuestras pacientes con ganglios comprometidos, aproximadamente el 70% presentaron macrometástasis y el 30% restante micrometástasis y compromisos ganglionares menores que micrometástasis, algunas veces difíciles de categorizar según las definiciones vigentes. De este 30%, el 16% correspondió a micrometástasis y el 13% a compromisos menores, por el momento, dentro de la categoría de células tumorales aisladas. De este 13%, la mitad de los casos correspondió a grupos celulares detectados en el estudio seriado

con técnica de rutina (H-E) y la otra mitad a células tumorales aisladas propiamente dichas, observadas con técnica de IHQ. Es importante aclarar que en todos los casos se realizó el estudio seriado con técnica de rutina (H-E), pero no siempre la marcación con técnica de IHQ. De todas maneras, ya hemos explicado que si el ganglio se procesa correctamente en forma seriada con técnica de rutina (H-E), la IHQ sólo descubre células tumorales aisladas y el valor de estas células tumorales aisladas constituye, en la actualidad, un tema de mayor controversia aún que el valor de la micrometástasis. En un estudio multicéntrico prospectivo sobre ganglio centinela en cáncer de mama, el grupo East Carolina University / Anne Arundel Medical Center concluye que la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela, pero no de células tumorales aisladas, se asoció con ganglios adicionales positivos y recurrencias a distancia. Según los autores, estos datos sugerirían que no sería necesario completar la linfadenectomía cuando se encuentran células tumorales aisladas, pero sí cuando el diagnóstico es de micrometástasis. Además proponen que en este último caso también se debería considerar una terapia adyuvante más agresiva.

Finalmente podríamos concluir que, a pesar de las limitaciones mencionadas anteriormente con respecto al estudio de estas pequeñas metástasis, pareciera ser que la mayoría de los autores le asignan valor de pronóstico a las micrometástasis, no así a las células tumorales aisladas; con la salvedad que el límite entre estas dos categorías no estaría aún bien establecido. Por el momento y hasta que todos estos puntos se aclaren, los patólogos debemos seguir con la microestadificación de los ganglios centinela. De todas maneras debemos tener en claro que esta microestadificación queda ad referendum de los resultados de los *trials* clínicos en marcha, cuyos resultados nos demostrarán hasta cuánto es necesario microestadificar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cserni G, Bianchi S, Boecker W, Decker T, Lacerda M, Rank F, Wells CA. European Working Group for Breast Screening Pathology. Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells. *Cancer* 2005; 103(2): 358-67.
2. Lagios MD. Clinical significance of immunohistochemically detectable epithelial cells in sentinel lymph node and bone marrow in breast cancer. *J Surg Oncol* 2003; 83(1): 1-4.
3. Lester SC. Sentinel lymph node biopsy. Course "Breast pathology: Current concepts and controversies". Harvard Medical School. Boston, 2008.
4. Loza J, Coló F, Sporn V, Galich M, Maciel A, Viniestra M, Nadal J, Domenichini E, Ramella E, Chacón R. La biopsia del ganglio centinela. *Rev Arg Mastol* 2000; 19(64): 181-197.
5. Loza J, Coló F, Galich M, Maciel A, Domenichini E, Viniestra M, Nadal J, Alak M del C, Chacón R. Biopsia del ganglio centinela negativo sin linfadenectomía axilar posterior en pacientes con cáncer de mama: estudio observacional prospectivo. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(78): 26-36.
6. Maciel A. Aspectos anatomopatológicos de la biopsia del ganglio centinela. *Rev Arg Mastol* 2002; 21(73): 313-335.
7. Pugliese MS, Beatty JD, Tickman RJ, Allison KH, Atwood MK, Szymonifka J, Arthurs ZM, Huynh PP, Dawson JH. Impact and outcomes of routine micro-staging of sentinel lymph nodes in breast cancer: significance of the pN0(I+) and pN1mi categories. *Ann Surg Oncol* 2008; 16(1): 113-20.
8. Querzoli P, Pedriali M, Rinaldi R, Lombardi AR, Biganzoli E, Boracchi P, Ferretti S, Frasson C, Zanella C, Ghisellini S, Ambrogi F, Antolini L, Piantelli M, Iacobelli S, Marubini E, Alberti S, Nenci I. Axillary lymph node nanometastases are prognostic factors for disease-free survival and metastatic relapse in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(22): 6696-701.
9. Roberts CA, Beitsch PD, Litz CE, Hilton DS, Ewing GE, Clifford E, Taylor W, Hapke MR, Babaian A, Khalid I, Hall JD, Lindberg G, Molberg K, Saboorian H. Interpretative disparity among pathologists in breast sentinel lymph node evaluation. *Am J Surg* 2003; 186(4): 324-9.
10. Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafra L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University / Anne Arundel Medical Center sentinel node multicenter study. *J Am Coll Surg* 2009; 208(3): 333-340.
11. Reunión Nacional de Consenso. "Biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama". Buenos Aires, Argentina, 2004.
12. Tan LK, Giri D, Hummer AJ, Panageas KS, Brogi E, Norton L, Hudis C, Borgen PI, Cody HS 3rd. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: results in 368 node-negative patients with 20-year follow-up. *J Clin Oncol* 2008; 26(11): 1803-9.
13. Van der Heiden-van der Loo M, Bezemer PD, Henipman A, Siesling S, van Diest PJ, Bongers V, Peeters PH. Introduction of sentinel node biopsy and stage migration of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(7): 710-4.
14. Yared MA, Middleton LP, Smith TL, Kim HW, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Recommendations for sentinel lymph node processing in breast cancer. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(3): 377-82.