

**Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva**

TESIS DOCTORAL

# Precisión diagnóstica de la impronta citológica respecto a OSNA en el diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela axilar en el cáncer de mama

---

## **Directores de tesis:**

Dr. Emili Pérez Picañol

Dr. Joan Francesc Julián Ibáñez

Dra. Montserrat Solà Suárez

## **Doctorando**

Miguel Ángel Luna Tomás



*A Isabel, gracias a ella lo tengo todo*

*A Carolina y Sergio, mi ilusión de vivir*

*A mis padres, por hacerme llegar hasta aquí*



***“El éxito es la capacidad de ir de fracaso  
en fracaso sin perder el entusiasmo.”***

*Winston Leonard Spencer Churchill*



## AGRADECIMIENTOS

Una vez concluido este estudio quisiera mostrar mi agradecimiento a todos los profesionales que han participado y colaborado en el desarrollo de este estudio.

En primer lugar, quisiera mostrar mi gratitud a los tres directores de esta tesis doctoral:

Desde que inicié mi periodo de formación como residente y hasta la actualidad, el **Dr. Emili Pérez Picañol**, Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia, ha sido una persona muy importante en mi desarrollo profesional y personal. Ha sido una guía para mí, tanto en la formación como especialista, como en la inquietud para la investigación. Me prestó su apoyo en momentos de suma dificultad, enseñándome que, la disciplina, tanto en el trabajo como en el estudio, es siempre el método para superar las adversidades. Finalmente, como director de tesis, su trabajo y apoyo han sido cruciales en la finalización de la misma.

Al **Dr. Joan Francesc Julián**, por considerarme de igual a igual desde mi incorporación en la Unidad de Patología Mamaria y por transmitirme sus conocimientos y experiencias sobre la senología, de la cual es mi mayor referente. Le doy las gracias por contagiarme el “gusanillo” de iniciar siempre nuevos proyectos. Sin su entusiasmo nunca su hubiera desarrollado este estudio.

A la **Dra. Montserrat Solà** quiero agradecer, además de su enorme esfuerzo en la dirección de esta tesis, la capacidad de transmitirme su rigurosidad científica. Gracias a que aceptara ser directora de esta tesis, he tenido la inmensa suerte de contar con una referencia nacional e internacional en el campo del estudio del ganglio centinela (aunque ella, por modestia, no lo reconozca).

Este estudio no hubiera sido posible sin el apoyo de la **Dra. Eva Castellà** (Citopatología). Su paciencia al responder mis dudas ha sido inagotable. En

más de una ocasión me salvó de algún “cataclismo”. Sus conocimientos del estudio intraoperatorio del ganglio centinela, han sido muy importantes en el desarrollo de este estudio. En este aspecto, también quisiera agradecer la ayuda a la **Dra. Mariona Llatjós** (Citopatología), una de las pioneras en este campo.

La Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol además de contar con un reconocido prestigio, constituye una fuente inagotable de proyectos de investigación en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Su coordinador, el **Dr. Antonio Mariscal**, es sin duda uno de los artífices de este hecho. Sin su participación tampoco hubiera sido posible realizar este estudio.

Agradecer a todos los compañeros de la UPM, a los que están o estuvieron: **Dra. Iciar Pascual, Dr. Jordi Navinés (Cirugía General), Dra. Maite Fernández, Dra. Sara Vizcaya (Radiología), Dra. Mireia Margelí, Dra. Beatriz Cirauqui, Dra. Vanessa Quiroga (Oncología Médica), Dra. Rosa Ballester (Oncología Radioterápica), Dra. Carmen Higuera, Dr. Cristian Carrasco, Dr. Marco Serena, Dra. Francesca Fullana** (Cirugía Plástica) por su colaboración, amistad y paciencia.

Si en una unidad de mama existe un componente multidisciplinar, sin duda ese título, en la nuestra se lo llevan **Geni De Dios y Yolanda Barambio**. No solo son la enfermera y la secretaria sino que son el apoyo de las pacientes, el de los médicos y las garantes de que todo funcione. Sin su apoyo en este aspecto, tampoco hubiera sido posible acabar este estudio.

Quiero dar las gracias a mis **maestros** y ahora compañeros del Servicio de Ginecología y Obstetricia por enseñarme la mayoría de las cosas que sé, así como a los residentes y a los compañeros que ya no están en el servicio.

Gracias a todos.



## ÍNDICE DE CONTENIDO

### **1. INTRODUCCIÓN**

1.1	Cáncer de mama. Epidemiología y factores de riesgo	19
1.2	Clínica y diagnóstico del cáncer de mama	24
1.3	Clasificación del cáncer de mama	33
	1.3.1 Clasificación histológica	33
	1.3.2 Clasificación molecular	38
1.4	Factores pronósticos del cáncer de mama	41
	1.4.1 Factores pronósticos histológicos	41
	1.4.2 Marcadores tisulares	43
	1.4.3 Implicaciones pronósticas y terapéuticas de la nueva clasificación molecular del cáncer de mama	44
1.5	Tratamiento del cáncer de mama inicial	46
	1.5.1 Cirugía	46
	1.5.2 Radioterapia	49
	1.5.3 Tratamiento sistémico	50
	1.5.3.1 Quimioterapia	50
	1.5.3.2 Hormonoterapia	52
	1.5.3.3 Agentes diana específicos	53
1.6	Manejo axilar en el cáncer de mama inicial	54
1.7	Biopsia Selectiva del GANGLIO CENTINELA	55
	1.7.1 Técnica	56
	1.7.2 Validación	57
	1.7.3 Papel de la ecografía axilar	58

1.7.4	Indicaciones	60
1.7.5	Contraindicaciones	60
1.8	Técnicas de diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela	61
1.8.1	Impronta citológica	62
1.8.1.1	Impronta citológica: Técnica	62
1.8.1.2	Impronta citológica: comparación con otras técnicas	64
1.8.2	OSNA	65
1.8.2.1	OSNA como estándar de referencia: A favor	67
1.8.2.2	OSNA como estándar de referencia: En contra	69
1.9.	Conducta ante ganglio centinela positivo: Controversias actuales	70
1.9.1	Conducta en ganglio centinela positivo con micrometástasis	70
1.9.2	Conducta en ganglio centinela positivo con macrometástasis	71
1.9.3	Comentarios al estudio ACOSOG Z0011	72
1.9.4	Nomogramas	75
1.9.5	Carga Tumoral Total	75
<b>2.</b>	<b>PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	
2.1	Planteamiento	79
2.2	Justificación del estudio	80
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	
3.1	Objetivo principal	83
3.2	Objetivos secundarios	83
<b>4.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
4.1	Tipo de estudio	87
4.2	Selección de las pacientes	87
4.3	Procedimientos	88

4.3.1 Procedimiento prequirúrgico	88
4.3.2 Inyección del radiotrazador	89
4.3.3 Procedimiento quirúrgico	90
4.3.4 Diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela	92
4.4 Recogida de datos	94
4.5 Aspectos éticos	96
4.6 Análisis de datos	96
<b>5. RESULTADOS</b>	
5.1 Características de las pacientes	105
5.2 Resultados de la cirugía mamaria	108
5.3 Resultado del diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela	110
5.4 Resultado del análisis de precisión diagnóstica de la impronta	113
5.5 Resultado de la sensibilidad , especificidad ,VPP,VPN y ED según las variables clínicopatológicas	118
5.6 Análisis bivariado según el resultado del GC	120
5.7 Resultados de las variables clínicopatológicas en los GC con macrometástasis según el resultado de la impronta: Comparación entre falsos negativos y verdaderos negativos. Comparación entre falsos negativos y verdaderos positivos	124
5.8 Resultado de las linfadenectomías axilares.Comparación del resultado en subgrupo de falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta	130
5.8.1 Resultado en el subgrupo de verdaderos positivos de la impronta	133
5.8.2 Resultado en el subgrupo de falsos negativos de la impronta	134
5.8.3 Comparación del resultado de las LA entre el subgrupo de falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta	135

5.9 Resultados del número de copias de CK19 ARNm. Resultados en el grupo de falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta	138
5.9.1 Número de copias de CK19 en macrometástasis	139
5.9.2 Número de copias de CK19 en micrometástasis	139
5.9.3 Número de copias de CK19 en CTA	140
5.9.4 Comparación del número de copias de CK 19 entre falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta	140
5.10 Tiempo de liberación del informe del resultado intraoperatorio de ambas técnicas. Análisis comparativo de costes	142
<b>6.DISCUSIÓN</b>	
6.1 Sobre la idoneidad del tipo de diseño del estudio	155
6.2 Sobre las características de las pacientes	157
6.3 Sobre el resultado de la precisión diagnóstica de la impronta citológica	159
6.3.1 Precisión diagnóstica global de la impronta citológica	159
6.3.2 Sensibilidad para macrometástasis	160
6.3.3 Sensibilidad para micrometástasis y células tumorales aisladas	161
6.3.4 Eficacia diagnóstica	162
6.3.5 ¿A qué se deben los falsos negativos de la impronta?	163
6.3.6 Ventajas de la impronta citológica	164
6.3.7 Desventajas de la impronta citológica	166

6.4 Sobre la sensibilidad, especificidad , VPP , VPN y ED de la impronta según la variable clinicopatológica analizada	168
6.5 Sobre el análisis bivariado según resultado del GC	170
6.6 Sobre los resultados de las variables clinicopatológicas en los GC con macrometástasis según el resultado de la impronta	171
6.7 Sobre el resultado de las linfadenectomías axilares en el subgrupo de falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta	172
6.8 Sobre los resultados del número de copias de CK19 en el grupo de falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta	173
6.9 Sobre el resultado del análisis comparativo de costes	174
<b>7.CONCLUSIONES</b>	<b>179</b>
<b>8. APLICABILIDAD CLÍNICA Y RELEVANCIA DEL ESTUDIO</b>	<b>183</b>
<b>9.ANEXOS</b>	
9.1 Índice de tablas	189
9.2 Índice de figuras	191
9.3 Hoja de recogida de datos	194
9.4 Consentimiento informado	195
9.5 Análisis estadístico	201
<b>10.BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>315</b>



## **LISTADO DE ABREVIATURAS**

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARNm	ARN mensajero
BAG	Biopsia con aguja gruesa
BAV	Biopsia asistida por vacío
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CC	Cirugía conservadora
CDI	Carcinoma ductal infiltrante
CDIS	Carcinoma ductal “in situ”
CLI	Carcinoma lobulillar infiltrante
CLIS	Carcinoma lobulillar “in situ”
CK19	Citoqueratina 19
CMLA	Cáncer de mama localmente avanzado
CTA	Células tumorales aisladas
CTT	Carga Tumoral Total
ED	Eficacia diagnóstica
FISH	Hibridación fluorescente in situ
FR	Factores de riesgo
H&E	Hematoxilina-eosina
IA	Inhibidores de la aromatasa
IHQ	Inmunohistoquímica
IMC	Índice de Masa Corporal
LA	Linfadenectomía axilar

MGG	May-Grünwald-Giemsa
OSNA	One Step Nucleic Acid
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PET	Tomografía por emisión de positrones
QNA	Quimioterapia neoadyuvante
QT	Quimioterapia
RE	Receptores de Estrógeno
RH	Receptores Hormonales
RIO	Radioterapia intraoperatoria
RMN	Resonancia magnética nuclear
RPg	Receptores de progesterona
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SNOLL	Sentinel Node and Occult Lesion Localization
TAC	Tomografía Axial Computerizada
THA	Terapia hormonal adyuvante
THS	Tratamiento hormonal sustitutivo
UICC	Union for International Cancer Control
VAX	Vaciamiento axilar
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo



# 1. INTRODUCCIÓN



## **1.1 Cáncer de mama. Epidemiología y factores de riesgo.**

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres en todo el mundo.

Representa el 23% (1,38 millones) de los nuevos casos totales de cáncer y el 14% (458.400) del total de muertes por cáncer en 2008.

Alrededor de la mitad de los casos de cáncer de mama y el 60% de las muertes se estiman que se producen en los países desarrollados.

Las tasas de incidencia son más altas en el Oeste y el Norte de Europa, Australia y Nueva Zelanda y en Estados Unidos; intermedias en Sudamérica, el Caribe y el Norte de África; son bajas en el África subsahariana y en Asia.

Los factores que contribuyen a la variación internacional en las tasas de incidencia en gran parte derivan de diferencias en factores reproductivos y hormonales y en la disponibilidad de servicios de detección temprana.

La incidencia de cáncer de mama en algunos de estos países, Estados Unidos, Reino Unido, Francia y Australia e incluso en España (Figura 2), ha disminuido considerablemente desde el principio del milenio, en parte atribuido a la menor utilización del tratamiento hormonal sustitutivo (THS). Las tasas de mortalidad por cáncer de mama han disminuido en América del Norte y varios países de Europa en los últimos 25 años, en gran parte como consecuencia de la detección temprana a través de la mamografía y la mejora del tratamiento [1].

En España el cáncer de mama es el primer tumor en frecuencia en mujeres, con 15.979 casos nuevos durante el periodo 1997-2000 (casos/año) [2] (Fig. 1 y 2).

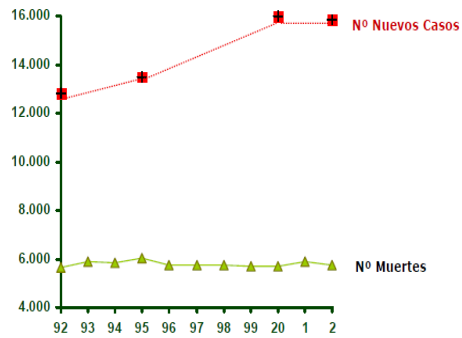


Figura 1. Evolución nº nuevos casos cáncer de mama en España (1992-2002).



Figura 2. Evolución mortalidad por cáncer de mama en España (1990-2002).

## FACTORES DE RIESGO

### FACTORES INDIVIDUALES

El riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad [3]:

- Desde el nacimiento hasta la edad de 39 años el riesgo relativo es de 0,49 (1 de cada 203 mujeres).
- De 40 a 59 es de 3,76 (1 de cada 27 mujeres).
- De los 60 a 69 es de 3,53 (1 de cada 28 mujeres).
- De los 70 años en adelante es de 6.58 (1 de cada 15 mujeres).
- Desde el nacimiento hasta la muerte es de 12.29 (1 de cada 8 mujeres).

El cáncer de mama se produce 100 veces más frecuentemente en mujeres que en hombres [1].

En Estados Unidos, la tasa más alta de cáncer de mama se produce entre las mujeres blancas, aunque el cáncer de mama sigue siendo el cáncer más común entre las mujeres de todos los grupos étnicos principales. Gran parte de las diferencias étnicas en las tasas de cáncer de mama son atribuibles a factores asociados con el estilo de vida (por ejemplo, el índice de masa corporal (IMC), los patrones reproductivos) y el acceso a la salud, aunque los factores genéticos y / o biológicos pueden también contribuir. Por ejemplo, el cáncer de mama triple negativo en mujeres menores de 40 años parece ser más común entre las afroamericanas que en las blancas [4].

La obesidad definida como  $IMC \geq 30 \text{ kg / m}^2$ , se asocia con un aumento global de la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama asociado con el IMC parece depender del status menopáusico de las mujeres. Además, la hiperinsulinemia también puede explicar la relación de cáncer de mama debido a la obesidad, ya que un IMC alto se asocia con niveles más altos de insulina [5].

La asociación entre un mayor IMC y el riesgo de cáncer de mama en postmenopáusicas puede explicarse por los niveles más altos de estrógenos que resultan de la conversión periférica a nivel del tejido adiposo. A diferencia de las mujeres posmenopáusicas, un mayor índice de masa corporal se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas [6].

## **FACTORES DEPENDIENTES DE LA MAMA**

Las enfermedades benignas de mama incluyen un amplio espectro de entidades patológicas. Entre estas, lesiones proliferativas (especialmente aquellas con atipia histológica) están asociadas con un mayor riesgo de cáncer de mama.

Las mujeres con tejido mamario denso en la mamografía (se define como mama densa si éste comprende  $\geq 75 \%$  de la mama) tienen un riesgo de cuatro a cinco veces mayor de cáncer de mama en comparación con las mujeres de edad similar con menos tejido denso o ausencia del mismo [7] (Figura 3).

Además, el incremento o disminución de la densidad de mama en la mamografía de cribado está asociado con un mayor o menor riesgo de cáncer de mama, respectivamente [8]. Sin embargo, el aumento de la densidad mamaria no está asociado con la mortalidad por cáncer de mama [9].

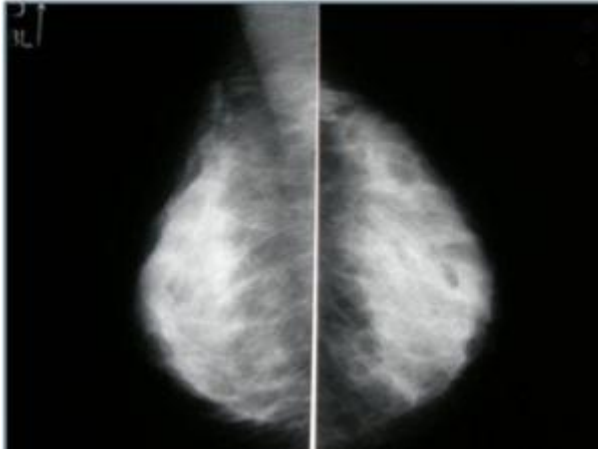


Figura 3. Tejido mamario denso

## **FACTORES REPRODUCTIVOS**

La edad temprana de la menarquia, la menopausia tardía y el primer embarazo a una edad superior a los 35 años incrementan el riesgo de cáncer de mama. El riesgo de una mujer nulípara es similar al de una mujer con un primer parto a término a los 35 años.

## **HISTORIAL DE CÁNCER DE MAMA**

Antecedentes personales de carcinoma ductal in situ (CDIS) o cáncer de mama invasivo aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer de mama invasivo en la mama contralateral.

El riesgo asociado con una historia familiar de cáncer de mama está fuertemente relacionado con el número de familiares de primer grado de mujeres con cáncer [10]:

- El aumento es casi el doble si una mujer tiene una pariente afectada de primer grado.
- Es mayor del triple si tiene dos familiares de primer grado afectados.

La edad en el momento del diagnóstico del familiar de primer grado afectado también influye en el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres tienen un riesgo tres veces mayor si el familiar de primer grado fue diagnosticado antes de los 30 años pero sólo 1,5 veces mayor si el familiar afectado fue diagnosticado después de los 60 años.

Las mutaciones genéticas específicas que predisponen al cáncer de mama son poco frecuentes: sólo del 5 al 6% de todos los cánceres de mama son directamente atribuibles a la herencia de un gen de susceptibilidad al cáncer de mama, como el BRCA1, BRCA2 y p53.

## **EXPOSICIÓN HORMONAL**

Elevados niveles de testosterona se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama en pre y postmenopáusicas, aunque esto no se ha demostrado de forma consistente [11]. Otros estudios sugieren que los niveles elevados de andrógenos aumentan el riesgo específico para el cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

Mientras que el uso a largo plazo del THS se ha asociado con el mayor riesgo de presentar cáncer de mama, el THS a corto plazo (menos de tres años en las anteriores usuarias de estrógeno) no parece aumentar significativamente el riesgo. Sin embargo, la administración a mujeres premenopáusicas de hormonas exógenas como los anticonceptivos orales o con el propósito de inducción de la ovulación no está claramente asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama.

## ESTILO DE VIDA

El excesivo consumo de alcohol, tanto en edades tempranas como avanzadas está relacionado con un aumento en la incidencia de cáncer de mama, con una relación dosis-dependiente. Con respecto al tabaco, aunque hay múltiples estudios que lo relacionan, no existe ninguna evidencia. Evidencia que, en cambio, sí que existe con los turnos laborales de noche, parece que en relación con la supresión nocturna de la producción de melatonina. La exposición a radiaciones ionizantes entre los 10 y 14 años aumenta el riesgo de cáncer de mama aunque también se observa en las mujeres expuestas a partir de los 45 años [12-15].

Son factores protectores la lactancia materna (por cada 12 meses de lactancia materna, hubo una reducción del 4,3 % en el riesgo relativo de cáncer de mama) [16], el consumo de soja entre mujeres asiáticas (no en occidentales) [17] y la actividad física especialmente en postmenopáusicas [18].

### 1.2 Clínica y diagnóstico del cáncer de mama

Las formas en las que se presenta el cáncer de mama son variables. La forma más frecuente de diagnóstico es el autodescubrimiento de un nódulo (42%).

La forma de presentación que le sigue en frecuencia es la detección en la mamografía de cribado (36%), revelando la importancia de éste en el diagnóstico precoz del cáncer de mama.

La detección de un nódulo en la exploración física por parte del médico representa el 24 % [19].

Otras formas de presentación comprenden la retracción de la piel o el pezón, las erosiones del pezón, la secreción a través del pezón, el aspecto de piel de naranja o el edema de la piel mamaria, una reacción inflamatoria de la mama (carcinoma inflamatorio) o la presencia de adenopatías axilares o supraclaviculares en ausencia de nódulo mamario (cáncer oculto de mama) [20].



## PROCESO DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

La **Mamografía** (Figura 4) ha demostrado su eficacia como método de detección precoz en mujeres asintomáticas entre 45-50 y 65-70 años. La reducción de las tasas de mortalidad es variable, pudiendo alcanzar el 30% [21]. Actualmente, todos los países desarrollados tienen establecidos programas de cribado poblacional produciéndose tasas de detección del 5-7% en las primeras rondas y de 3-4% en rondas sucesivas.

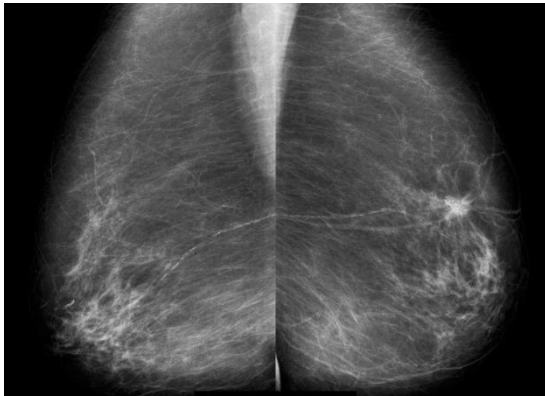


Figura 4. Nódulo sospechoso (BIRADS 5) en mamografía de cribado

El cribado mamográfico poblacional ha suscitado controversia y algunas críticas, basadas principalmente en la existencia de riesgos como el sobre-diagnóstico, la radiación excesiva y la existencia de falsos positivos y falsos negativos. Todas estas polémicas quedan disipadas por la reducción de las tasas de mortalidad por cáncer de mama que se demuestran en los programas adecuadamente concebidos y realizados.

La mamografía, como técnica de cribado, se realiza en mujeres asintomáticas entre 45-69 ó 50-69 años en España, según la comunidad autónoma. Se realiza doble proyección (oblicua mediolateral y craneocaudal), también según la comunidad. La mamografía también se realiza en mujeres mayores de 50 años con exploración positiva. En mujeres entre 35 y 50 años con antecedentes familiares de cáncer de mama se complementa con ecografía, así como en menores de 35 años donde se realiza ésta de inicio.

Los principales hallazgos o signos mamográficos son: nódulos, microcalcificaciones agrupadas, distorsiones, asimetrías y hallazgos asociados como retracción cutánea o del pezón, engrosamiento cutáneo o trabecular, lesión cutánea o adenopatías axilares.

La **Ecografía** (Figura 5) es una técnica adjunta o complementaria de gran importancia en programas de cribado mamográfico y también en el diagnóstico radiológico de pacientes sintomáticas ante la presencia de una alteración mamográfica para su caracterización más precisa (tamaño, localización y morfología).

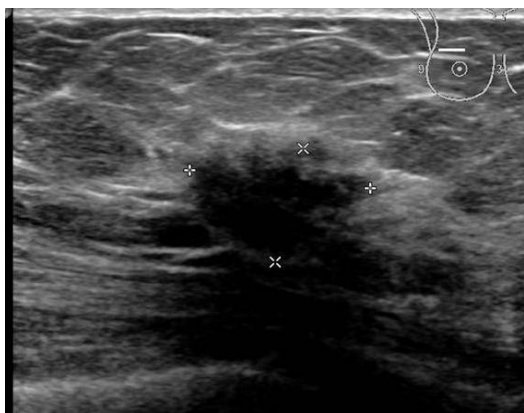


Figura 5. Nódulo sospechoso por ecografía

Se utilizará también como guía de procedimientos intervencionistas para realización de biopsia de lesiones sospechosas de malignidad.

Junto con la ecografía de la mama la ecografía axilar permite la estadificación del cáncer de mama y la biopsia de las adenopatías sospechosas.

Los hallazgos obtenidos en las diferentes técnicas de imagen son catalogados de acuerdo a un sistema de clasificación de las lesiones en función de su nivel de sospecha de malignidad que, consecuentemente aconseje el manejo más adecuado. El sistema más utilizado universalmente es el método BI-RADS (Tabla 1):

0	Valoración incompleta. Se requieren estudios adicionales.
1	Estudio normal. Seguimiento habitual para la edad de la paciente.
2	Hallazgo benigno. Seguimiento habitual para la edad de la paciente.
3	Hallazgo probablemente benigno. Valor predictivo positivo de la lesión < 2%. Se recomienda seguimiento de corto intervalo (6 meses).
4	Lesión sospechosa de malignidad. Incluye las categorías 4A (baja sospecha), 4B (sospecha intermedia) y 4C(sospecha moderada pero sin los hallazgos de la categoría 5.
5	Lesión altamente sospechosa de malignidad (valor predictivo positivo > 95%).
6	Hallazgo maligno confirmado mediante biopsia.

Tabla 1.Categorías BIRADS

La **Biopsia con aguja gruesa (BAG)** (Figura 6) es la técnica de elección para el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias palpables y no palpables. Se realiza guiada con ecografía, que es la técnica ideal en lesiones visibles por ultrasonido, obteniendo una seguridad diagnóstica superior al 95% [22] y con una baja probabilidad de obtener muestras insuficientes .Facilita la toma de decisiones quirúrgicas al diferenciar el carcinoma infiltrante del in situ.



Figura 6.Biopsia con aguja gruesa

La **Punción Aspiración con aguja fina (PAAF)** ante la difusión de la BAG ha ido quedando relegada para la evaluación de tumoraciones palpables .Obtiene una muestra de células para análisis citológico. Es la técnica más indicada para el diagnóstico de las adenopatías. Su positividad en las adenopatías evita la realización de la técnica del ganglio centinela.

Ante la presencia de microcalcificaciones y distorsiones de la arquitectura no visibles por ecografía, la técnica de elección es la **biopsia asistida por vacío (BAV)** guiada por estereotaxia. Obtiene mayor cantidad de muestra y reduce la posibilidad de errores y los casos de infravaloración.

Una vez obtenido el diagnóstico histológico de carcinoma, la **resonancia magnética nuclear (RMN)** (Figura 7) es la tercera técnica de imagen indicada en patología mamaria resultando cada vez más utilizada, debido principalmente a su elevadísima sensibilidad para carcinomas infiltrantes, especialmente ductales.

Las indicaciones de la RM dentro del proceso diagnóstico del cáncer de mama están bien establecidas pero continúan aumentando. Las principales son [23]:

- Estadificación locorregional previa a cirugía o neoadyuvancia, a fin de detectar posibles focos adicionales [24].
- Monitorización y evaluación de pacientes en tratamiento neoadyuvante.
- Búsqueda de tumor primitivo en casos de carcinoma oculto.

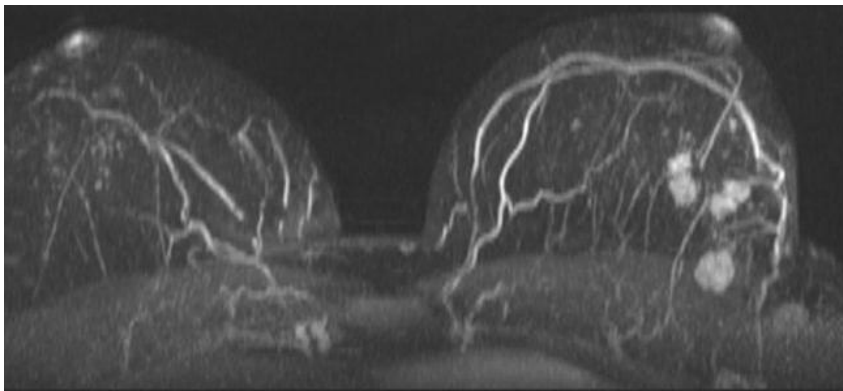


Figura 7. Tumor multicéntrico diagnosticado por RMN

### **ESTUDIO DE EXTENSIÓN**

Para realizar el diagnóstico de extensión sistémica del cáncer de mama se utiliza la radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea, TAC toracoabdominal y cuando existe una alta sospecha de enfermedad metatásica una tomografía por emisión de positrones con TC (PET-TC).

Una vez realizado el estudio de extensión debe procederse a la estadificación de la enfermedad en base a la clasificación TNM (Tablas 2,3, 4,5 y 6) utilizada por la UICC y AJCC para la clasificación de los tumores sólidos (7ª edición) [25-26].

**Tabla 2. Tumor primario (T)**

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.	
Tis	Carcinoma in situ.	
	Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ.
	Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ.
	Tis (Paget)	Enfermedad Paget sin lesión intramamaria.
T1	Tumor de 20 mm o menos de diámetro mayor.	
	T1mic	Microinvasión 1 mm o menos de diámetro mayor. Cuando hay más de un foco se clasifica según el de mayor tamaño.
	T1a	Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor.
	T1b	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor.
	T1c	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor.
T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor.	
T3	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor.	
T4	Tumor de cualquier tamaño que afecte a pared torácica o piel.	
	T4a	Tumor con invasión de pared torácica (costillas, músculos intercostales y serrato anterior, pero no pectorales).
	T4b	Edema de piel, ulceración o letálides.
	T4c	T4a+T4b.
	T4d	Carcinoma inflamatorio.

Nota: La retracción cutánea, la retracción de pezón u otra afectación cutánea, excepto las descritas para T4b o T4d, pueden darse en T1-T3 sin alterar la clasificación.

**Tabla 3. Ganglios regionales (N)**

Nx	La cadena ganglionar no puede ser evaluada.	
N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.	
N1	Metástasis axilares homolaterales móviles niveles I y II.	
N2	Metástasis en ganglios axilares fijos o en mama interna homolaterales.	
	N2a	Metástasis en ganglios axilares homolaterales en niveles I y II, fijos entre ellos o a otras estructuras.
	N2b	Metástasis sólo en ganglios mamarios internos homolaterales, en ausencia de metástasis Axilares.
N3	Metástasis en ganglios axilares, infraclaviculares y mama interna o supraclaviculares.	
	N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales (nivel III).
	N3b	Metástasis ganglionares en cadena mama interna y axilares niveles I y II, homolaterales.
	N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales.

**Tabla 4. Ganglios regionales, clasificación patológica (pN)**

pNx	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.	
pN0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales. Las células tumorales aisladas (CTA) son agrupaciones de menos de 0,2 mm o menos de 200.	
	pN0 (i-)	No hay metástasis ganglionares por H&E ni por IHQ.
	pN0 (i+)	CTA demostradas por H&E o IHQ.
	pN0 (mol-)	Hallazgos moleculares negativos por RT-PCR.
	pN0 (mol+)	Hallazgos moleculares positivos por RT-PCR.
pN1	Micro o macrometástasis en ganglios axilares y/o cadena mamaria interna, detectadas mediante disección de ganglio centinela.	
	pN1mi	Micrometástasis axilares > 0,2 mm o 200 células, pero ≤ 2 mm.
	pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios axilares, al menos una > 2 mm.
	pN1b	Micro o macrometástasis en cadena mamaria interna, por disección GC, no previamente sospechadas.
	pN1c	Micro o macrometástasis en ganglios axilares y mamaria interna, por disección GC, no previamente sospechadas.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en cadena mamaria interna previamente sospechados.	
	pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios axilares, al menos una > 2 mm.
	pN2b	Metástasis en cadena mamaria interna, previamente sospechadas, en ausencia de metástasis axilares.
N3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o en axila y cadena mamaria interna o supraclaviculares.	
	pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, al menos una > 2 mm, o en ganglios de nivel III axilar.
	pN3b	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metástasis en cadena mamaria interna, previamente sospechadas, con 1 o más metástasis axilares de niveles I y/o II.</li> <li>- Metástasis en más de 3 ganglios axilares y en cadena mamaria interna, no sospechados, por disección de ganglio centinela.</li> </ul>
	pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares.

**Tabla 5. Metástasis (M)**

M0	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis.
M0(i+)	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis, pero con detección de depósitos tumorales por microscopía o por métodos moleculares en sangre, médula osea u otro tejido regional inferior a 0,2 mm en pacientes asintomáticas.
M1	Metástasis detectadas por clínica, métodos de imagen y/o histología, > 0,2 mm.

**Tabla 6. Clasificación por Estadio**

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1(incluye T1mic)	N0	M0
Estadio IB	T0 T1(incluye T1mic)	N1mic N1mic	M0
Estadio IIA	T0 T1(incluye T1mic) T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Estadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Estadio IIIA	T0 T1(incluye T1mic) T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1



## 1.3 Clasificación del cáncer de mama

### 1.3.1 Clasificación histológica

Los carcinomas de mama invasivos consisten en varios subtipos histológicos, cuya frecuencia es [27]:

- Carcinoma ductal infiltrante – 76%
- Carcinoma lobulillar infiltrante – 8%
- Carcinoma Mixto Ductal / lobulillar – 7%
- Carcinoma mucinoso (coloide) - 2.4%
- Carcinoma tubular - 1.5%
- Carcinoma medular - 1.2%
- Carcinoma papilar - 1 %

Otros subtipos, incluyendo el cáncer de mama metaplásico y el micropapilar invasivo representan menos del 5 % de los casos.

#### **CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS)**

Engloba una serie de lesiones heterogéneas tanto en su presentación clínica e histológica como en su potencial biológico. El CDIS se caracteriza por la proliferación de células epiteliales malignas presumiblemente dentro del sistema ductal mamario (Figura 8), sin evidencia de invasión en el estroma circundante en el examen microscópico de rutina[28].

El método tradicional para la clasificación de lesiones de CDIS se basa en el patrón de crecimiento (características arquitectónicas) del tumor y reconoce cinco tipos principales:

- El tipo comedo se caracteriza por necrosis prominente en el centro de los espacios involucrados. Se asocia más a menudo con la invasión [29], y el grado de necrosis de comedones en pacientes con carcinoma ductal in situ parece ser un fuerte predictor del riesgo de recidiva en la mama ipsilateral después del tratamiento [30].

- El tipo cribiforme, con mitosis poco frecuentes, necrosis limitada a células individuales o grupos de células pequeñas.
- El tipo micropapilar con mitosis infrecuentes.
- El tipo papilar. Una variante de DCIS papilar, el carcinoma papilar intraquístico, se caracteriza por células tumorales que están exclusivamente presentes en un solo espacio quístico dilatado [31].
- El tipo sólido no está tan bien definido como los otros subtipos. Cuenta con células tumorales que llenan y distienden los espacios involucrados y carecen de necrosis significativa, fenestraciones o papilas.

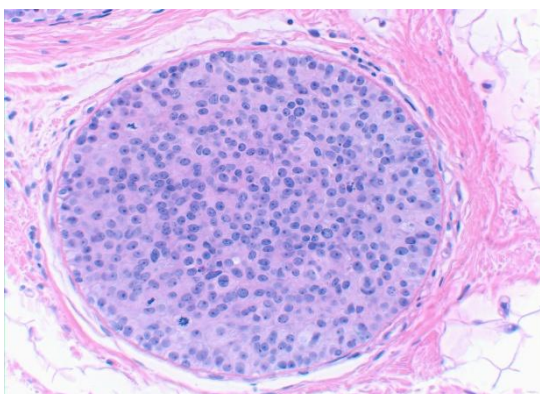


Figura 8. Carcinoma ductal in situ

Varios autores han propuesto sistemas de clasificación alternativos para el DCIS basándose en el grado nuclear y / o la presencia o ausencia de necrosis (Tabla 7).

LAGIOS [32]	VAN NUYS [33]	EUROPEAN [34]
Grado bajo	No alto grado, sin necrosis	Bien diferenciado
Grado intermedio	No alto grado, con necrosis	Diferenciación intermedia
Alto grado	Alto grado	Pobremente diferenciado

Tabla 7. Clasificación del DCIS

Los de alto grado carecen de receptores de estrógeno y progesterona y sobreexpresan el oncogén HER-2. Los de bajo grado son estrógeno y receptor positivo de progesterona y rara vez (o nunca) muestran anomalías del HER-2.

### **CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU (CLIS)**

Es una lesión no invasiva que se origina en los lóbulos y en los ductos terminales. Casi siempre representa un hallazgo incidental en una biopsia realizada por otro motivo, y representa un marcador de riesgo para el desarrollo subsecuente de un carcinoma ductal o lobulillar.

### **CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE (CDI)**

Es el tipo más común de cáncer de mama invasivo, representa entre el 70 y el 80% (Figura 9).

Las células malignas inducen una respuesta fibrosa e infiltran el parénquima de la mama. Esta reacción es, en gran parte, responsable de la masa clínicamente palpable, la densidad radiológica y las características ecográficas sólidas de carcinomas invasivos típicos.

Se dividen en tres grados sobre la base de una combinación de elementos arquitectónicos y citológicos [35]:

- Bien diferenciado (grado 1): tienen células que infiltran el estroma como nidos sólidos de las glándulas. Los núcleos son relativamente uniformes con poca o ninguna evidencia de actividad mitótica.
- Moderadamente diferenciado (grado 2): tienen células que infiltran en nidos sólidos con alguna diferenciación glandular. Hay algo de pleomorfismo nuclear y un índice mitótico moderado.

- Pobremente diferenciado (grado 3): nidos sólidos de células neoplásicas sin evidencia de formación de la glándula. Existe una marcada atipia nuclear y una considerable actividad mitótica.

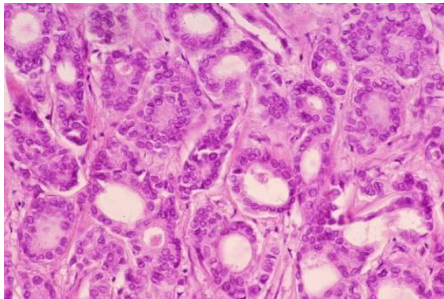


Figura 9. Carcinoma ductal infiltrante

### **CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE (CLI)**

Estos tumores se caracterizan microscópicamente por pequeñas células que infiltran el estroma y el tejido adiposo mamario de forma individual y con un patrón en fila india (Figura 10). Presentan déficit de E-cadherina, característica que lo distingue del CDI.

Los CLI tienen una mayor frecuencia de bilateralidad y multicentricidad que los CDI. Son más frecuentes en las mujeres mayores, más grandes y mejor diferenciados [36]. Como regla general, los CLI son RE-positivo.

Los resultados (al menos en el corto plazo) pueden ser más favorables para el CLI que para el CDI [37]. Sin embargo, existen variantes de CLI que tienen un peor pronóstico [36].

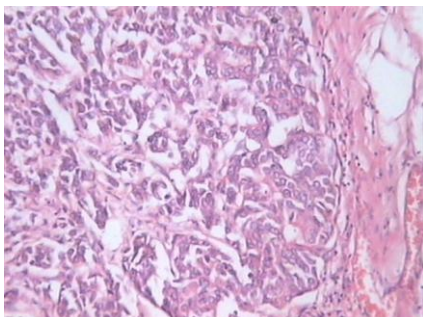


Figura 10. Carcinoma lobulillar infiltrante

## **OTROS TIPOS HISTOLÓGICOS:**

- Carcinoma tubular (<2%):

Se caracteriza por la presencia de estructuras glandulares o tubulares bien diferenciadas, infiltrando el estroma. Tienen buen pronóstico y son infrecuentes las metástasis [38].

- Carcinoma mucinoso o coloide (1-2%):

Es más común en pacientes de mayor edad. Tienen un aspecto gelatinoso en el examen macroscópico tienden a estar bien circunscritos. Su pronóstico es favorable [39].

- Carcinoma medular (1-10%):

Son macroscópicamente bien circunscritos. Presenta células mal diferenciadas (alto grado) y una intensa infiltración linfoplasmocitaria.

Se dan más frecuentemente en pacientes jóvenes comparados con otros tipos y también son más frecuentes en pacientes con mutación del BRCA-1.

A pesar de su agresiva apariencia histológica presentan un pronóstico más favorable que los carcinomas ductales infiltrantes [40].

- Carcinoma micropapilar:

El carcinoma micropapilar invasivo es una forma particularmente agresiva de cáncer que tiene propensión a metastatizar a los ganglios linfáticos, incluso cuando son de pequeño tamaño [41].

- Carcinoma metaplásico:

Es un tumor bien circunscrito, en el que se combinan componentes pobremente diferenciados de carcinoma ductal, mesenquimal (sarcomatoide) y epitelial (células escamosas) [42]. No está claro si tienen un peor pronóstico que el cáncer ductal invasivo común. Algunos estudios sugieren que en los tumores en los que predomina el componente escamoso (más del 90%) son más agresivos y con frecuencia refractarios al tratamiento en comparación con otros

cánceres ductales infiltrantes [43]. Por lo general se encuentran en menor proporción que en el resto tamaños inferiores a 2 cm (T1), presentan menor afectación axilar, pobre diferenciación celular y menor positividad de receptores hormonales [44].

- Carcinoma adenoide quístico:

Es una variante poco común, idéntico al carcinoma adenoide quístico hallado en las glándulas salivales y otros sitios. Tiene un pronóstico favorable y una afectación axilar menor al 5%.

### 1.3.2 Clasificación molecular

En 2001 los autores Therese Sorlie y Charles M. Perou publicaron un estudio donde clasificaron los carcinomas de mama sobre la base de las variaciones en los patrones de expresión de genes derivados de microarrays de ADNc y correlacionaron las características del tumor con el resultado clínico.

Estos estudios de expresión génica han identificado varios subtipos de cáncer de mama distintos que difieren notablemente en el pronóstico y en los objetivos del tratamiento [45-46]. La lista de genes que diferencian estos subtipos se componen de varios grupos de genes relacionados con el receptor de estrógeno (RE), con el factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2), con genes de proliferación, y un grupo único de genes llamado el grupo basal. Otros están siendo identificados por los investigadores que siguen estudiando los datos genómicos derivados de especímenes de cáncer de mama, como el subtipo claudin-low (Tabla 8).

#### **Subtipos luminales**

Los subtipos luminales están asociados a las células epiteliales luminales del tejido mamario normal y se superponen con los cánceres de mama RE positivos definidos por ensayos clínicos. El nombre "luminal" se deriva de la similitud en la expresión de genes entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama; por lo general expresan citoqueratinas luminales 8 y 18. Estos son los subtipos

más comunes, constituyen la mayoría de cáncer de mama RE-positivos, y se caracterizan por la expresión de RE, RPg (receptores de progesterona), y otros genes asociados con la activación de RE. A pesar de que constituyen la mayoría de los cánceres de mama RE-positivos, los subtipos luminal A y luminal B tienen algunas importantes distinciones moleculares y pronósticos [47].

Subtipo intrínseco	Definición Clínico-patológica	
<b><u>Luminal A</u></b>	<p><b><u>“Luminal A like”</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RE y RPg positivos</li> <li>- HER-2 negativo</li> <li>- Ki-67 bajo</li> <li>- “Recurrence risk” bajo basado en ensayos de expresión multigénica ( si disponibles)</li> </ul>	<p>El punto de corte entre los valores “altos” y “bajos” para Ki-67 varía entre laboratorios. Un Ki-67 &lt;14% se correlaciona bien con la definición de luminal A según la expresión génica.</p> <p>En un nivel similar el punto de corte que mejor se relaciona con la definición de luminal A son los RPg &gt; a 20%</p>
<b><u>Luminal B</u></b>	<p><b><u>“Luminal B like”(HER-2 negativo)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RE positivo</li> <li>- HER-2 negativo</li> </ul> <p>Y al menos uno de estos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ki-67 alto</li> <li>- RPg negativos</li> <li>- “Recurrence risk” alto basado en ensayos de expresión multigénica(si disponibles)</li> </ul>	
	<p><b><u>“Luminal B like”(HER-2 positivo)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ER positivo</li> <li>- HER-2 sobreexpresado o amplificado</li> <li>- Cualquier Ki-67</li> <li>- Cualquier PgR</li> </ul>	

Tabla 8. Clasificación molecular del cáncer de mama

### **HER-2 enriquecido**

El subtipo HER-2 enriquecido (anteriormente subtipo HER-2 positivo) representa aproximadamente el 10 al 15% de los cánceres de mama y se caracteriza por una elevada expresión del HER2 y genes de proliferación y la baja expresión de los grupos luminales y basales.

Sin embargo la mitad de los cánceres de mama HER-2 positivo clínicos son HER2-enriquecido, la otra mitad puede incluir cualquier subtipo molecular, pero se compone sobre todo de los subtipos luminales HER-2 positivo. Alrededor del 30 % de los tumores HER-2 enriquecido son HER-2 negativo clínicamente.

### **Cánceres de mama triple negativo**

En esta categoría se incluyen aquellos tumores que son receptores de progesterona negativos y HER-2 negativo.

Incluye varios subtipos, como de tipo basal, “claudin-low”, y el rico en interferón entre otros. De estos, el mejor descrito es el subtipo “claudin low” [48]. El subtipo de tipo basal, llamado así porque de cierta similitud en la expresión génica a la de las células epiteliales basales de tejido mamario normal, constituye alrededor del 15 al 20 % de los cánceres de mama. Se caracteriza por una baja expresión de genes luminales y HER-2. Sin embargo, mientras la mayoría de los cánceres de mama triple negativo son de tipo basal, y la mayoría de los tumores basales son triple negativo, hay discordancia significativa (hasta un 30 %) entre estos dos métodos de clasificación que deben tenerse en cuenta.



## 1.4 Factores pronósticos del cáncer de mama

Un factor pronóstico es aquel capaz de proporcionar información sobre el resultado clínico en el momento del diagnóstico, independiente de la terapia.

### 1.4.1 Factores pronósticos histológicos

#### **-Tamaño tumoral**

El tamaño del tumor (T), ha sido clásicamente reconocido como un importante factor pronóstico en el cáncer de mama [49].

Las tasas de supervivencia de cáncer de mama cinco años oscilan entre el 91% para T <2 cm al 80% para T 2-5 cm y 63 % para T > 5 cm [49].

El tamaño del tumor se correlaciona con afectación ganglionar, pero el valor pronóstico de los dos factores es independiente. En los tumores triple negativo, la correlación del tamaño del tumor con el estado ganglionar y con el pronóstico es mucho más débil [50].

#### **-Afectación ganglionar**

La afectación ganglionar axilar es un factor pronóstico negativo fuerte e independiente. Entre las mujeres sin evidencia de enfermedad metastásica (M0), la tasa de supervivencia a 5 años para las mujeres sin afectación axilar frente a las que presentan compromiso ganglionar es del 99 y el 84 %, respectivamente [51]. Incluso los tumores pequeños (<2 cm) tienen un peor pronóstico en presencia de afectación ganglionar axilar. La supervivencia relativa a cinco años es del 96, 86, y 66 por ciento si las pacientes no tienen afectación axilar, si tienen entre 1 y 3 ganglios afectados, o si tienen 4 o más ganglios implicados, respectivamente[49].

Mientras la macrometástasis ganglionar es un factor pronóstico independiente bien establecido, la importancia de la micrometástasis o de las células tumorales aisladas (CTA) en ganglios axilares es menos clara. La evidencia sugiere que los pacientes con cáncer de mama pN1mic tienen un peor resultado en comparación con aquellos con cáncer de mama sin afectación axilar, mientras que la presencia de células tumorales aisladas no influye en el pronóstico [52].

### **-Tipo histológico**

El carcinoma lobulillar infiltrante presenta un riesgo 16 % menor de recurrencia en comparación con el carcinoma ductal infiltrante, durante los primeros seis años de seguimiento. Sin embargo, en los 6 posteriores, presenta un riesgo un 54% mayor [53].

Los carcinomas tubular, papilar, mucinoso, medular, y el carcinoma adenoide quístico se han asociado con un buen pronóstico; por el contrario, el carcinoma micropapilar y el metaplásico parecen conferir un peor pronóstico.

### **-Grado histológico**

El grado histológico de cáncer de mama se asigna usando el sistema de clasificación Elston-Ellis, que caracteriza el grado de diferenciación del tumor por el porcentaje de formación de túbulos, pleomorfismo nuclear, y la actividad mitótica [54]. En el informe original de Elston-Ellis, este sistema resultó ser pronóstico y esto ha sido confirmado de forma independiente por otros [55].

Sin embargo, el uso del grado está limitado por la baja concordancia entre observadores y la falta de información pronóstica en tumores caracterizados como de grado 2 que probablemente consisten en una mezcla de tumores biológicamente de bajo y alto grado.

### **-Invasión linfovascular peritumoral**

La presencia de invasión linfovascular parece ser un indicador de mal pronóstico, especialmente en los tumores de grado superior [56].

### **-Componente in situ**

La presencia de carcinoma in situ coexistiendo con un carcinoma, generalmente ductal infiltrante no tiene valor pronóstico independiente si se considera el estado del margen de resección.

## **1.4.2 Marcadores tisulares**

### **-Receptores Hormonales**

Se considera que un receptor hormonal es positivo cuando su expresión supera el 1%. Los datos sugieren que la tasa anual de recurrencia para los cánceres RH-negativos es mayor en los primeros cinco años en comparación con los cánceres RE-positivo [57]. Más allá de los cinco años, la tasa de riesgo para la recurrencia es casi cero por ciento anual para el cáncer RE-negativo, mientras que se mantiene por encima de cero (del orden de 0,5-2%) para los pacientes con enfermedad RE-positivo (Figura 11).

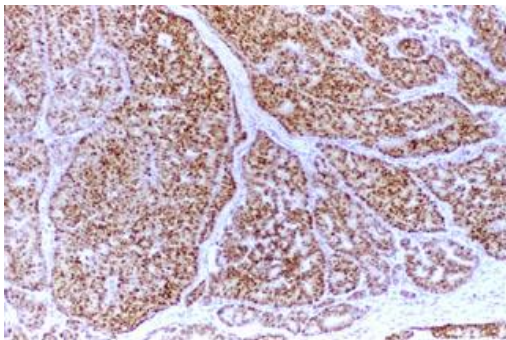


Figura 11. Positividad para receptores de estrógeno por IHQ

### **-Sobreexpresión de HER-2**

La sobreexpresión de HER-2 tiene un pronóstico desfavorable, sobre todo si los pacientes no son tratadas con quimioterapia y agentes diana anti-HER-2.

En ausencia de terapia sistémica, la sobreexpresión de HER-2 es un marcador de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos

[58] y ganglios negativos [59]. Además, los datos sugieren que HER-2 tiene valor pronóstico negativo incluso en tumores pequeños  $\leq 1$  cm.

#### **-Marcadores de proliferación:**

- **Ki-67**

La relación entre el estado de Ki-67 (Figura 12) y el pronóstico en el cáncer de mama precoz ha sido ampliamente estudiado [60]. Altos niveles de Ki-67 se asociaron con un mayor riesgo de recaída, tanto en ganglios positivos como negativos y una peor supervivencia del cáncer de mama tanto en ganglios positivos como en ganglios negativos [61].

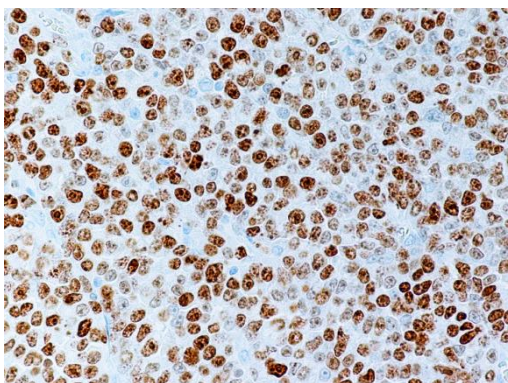


Figura 12. Numerosas células teñidas con el anticuerpo monoclonal anti Ki-67

- **p53**

Las mutaciones en el gen supresor de tumores p53 (TP53) se encuentran en 20 a 30 % de los cánceres de mama [62]. Estas mutaciones se observan con mayor frecuencia en pacientes con síndromes de cáncer de mama hereditarios que en aquéllos con cáncer de mama esporádico. No existen estudios prospectivos que demuestren que la detección de p53 tiene utilidad clínica.

#### **1.4.3 Implicaciones pronósticas de la nueva clasificación molecular del cáncer de mama**

Los tumores **luminal A** son el subtipo más común (40%) y en general los que presentan mejor pronóstico de todos los subtipos de cáncer de mama [63]. A pesar de esto, la mayoría de las muertes por cáncer de mama son de ER-positivo.

Los menos comunes **luminal B** (20%) tienen un pronóstico peor que los tumores luminales A.

Los tumores **HER-2**, como se ha explicado en el apartado anterior presentan un mal pronóstico tanto en tumores con ganglios positivos, con ganglios negativos e incluso en tumores de pequeño tamaño.

El cáncer de mama **triple negativo** tiende a comportarse de manera más agresiva que otros tipos de cáncer de mama y tienen peor pronóstico (Figura 13) [64]. A diferencia de otros subtipos no existen tratamientos específicos aprobados disponibles, con excepción de la administración de quimioterapia.

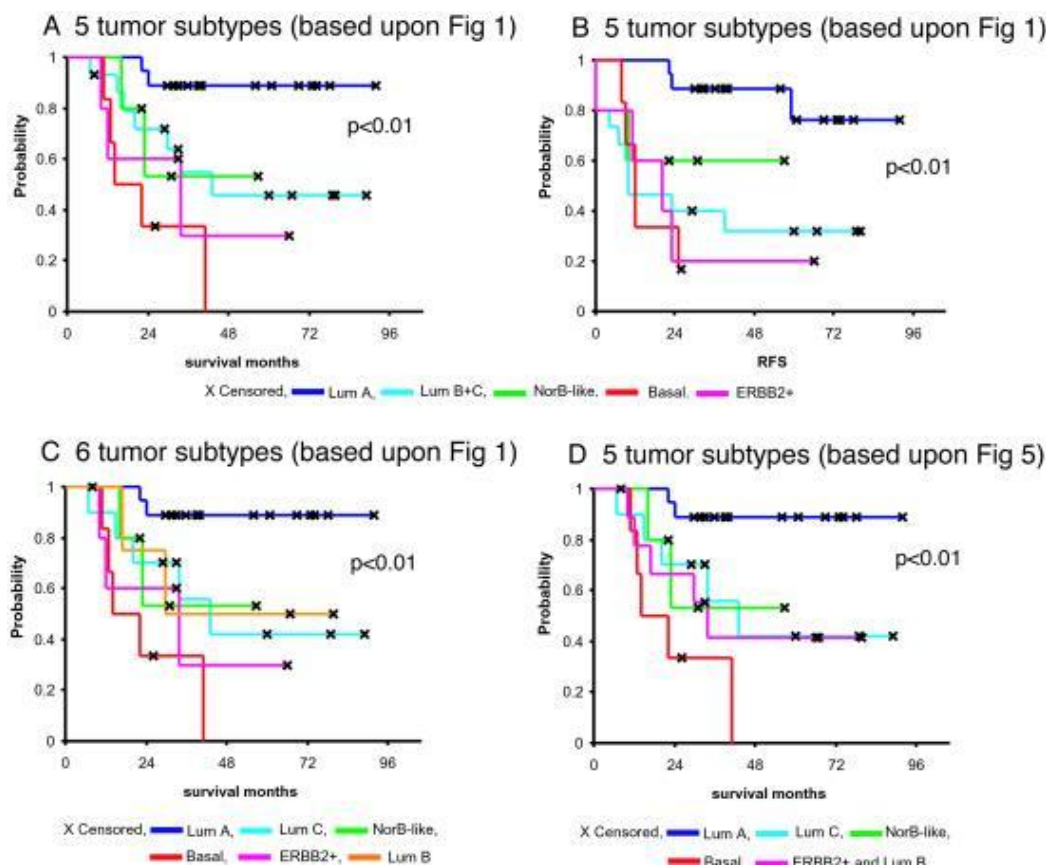


Figura 13. Pronóstico de los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama (Tomado de Sørlie et al "Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications". Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Sep 11;98(19):10869-74)

## 1.5 Tratamiento del cáncer de mama inicial

El cáncer de mama debe ser considerado una enfermedad sistémica debido a su alta capacidad de producir metástasis a distancia. Actualmente se dispone de varias modalidades terapéuticas, a nivel sistémico y local, para el tratamiento integral del cáncer de mama. Según el perfil biológico y el estadio en el momento del diagnóstico, la secuencia de las modalidades terapéuticas, puede ser variable. El tratamiento del cáncer de mama inicial en la actualidad comprende la cirugía, conservadora o radical, el tratamiento sistémico, hormonoterapia o quimioterapia (primarias o adyuvantes) y el tratamiento complementario adyuvante con radioterapia.

### 1.5.1 Cirugía

La mastectomía radical propuesta por Halsted en 1882, era la cirugía idónea hasta que aparecieron modificaciones a su técnica con conservación de uno o de ambos pectorales (Merola-Patey, Madden, Auchinclos).

Pero en 1972, se acepta en el "I Simposio Internacional sobre técnicas no mutiladoras del seno" la utilidad de la cirugía conservadora de la mama, como un tratamiento quirúrgico idóneo para el cáncer de mama inicial, aceptándola de forma independiente a la necesidad de realizar una linfadenectomía axilar. Los trabajos de Veronesi en 1981 y Fischer en 1985 corroboran la utilidad de la técnica [65].

### **CIRUGÍA CONSERVADORA**

La cirugía conservadora (CC) es un tratamiento con intencionalidad radical y sus fines son una mínima mutilación con un buen resultado estético, obtener una máxima información oncológica y un máximo control de la enfermedad local.

Son tributarias de CC inicial las lesiones T1-3 con N0-1 y M0 de la clasificación TNM. Son condiciones indispensables el tratamiento con radioterapia adyuvante y la aceptación del tratamiento y del seguimiento por parte de la paciente.

La técnica quirúrgica implica la exéresis tumoral amplia (no fraccionada), con una mínima manipulación de la pieza quirúrgica y orientación espacial de la misma, incluyendo la fascia pectoral próxima en lesiones profundas.

Los tipos de CC incluyen (figura 14):

- Tumorectomía: No incluye resección de piel. Extirpación de la tumoración o zona patológica con margen de seguridad.
- Segmentectomía: Extirpación amplia de un segmento mamario. No incluye necesariamente extirpación de piel.
- Cuadrantectomía: Extirpación de un cuadrante de la mama, incluyendo la piel del mismo.

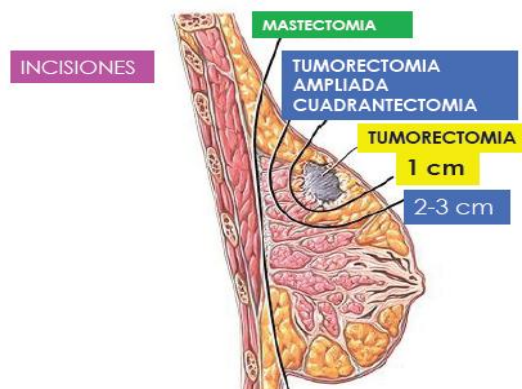


Figura 14. Cirugía del cáncer de mama

## **MASTECTOMÍA**

La mastectomía significa la extirpación quirúrgica de toda la glándula mamaria: piel, complejo areola-pezones y todo el tejido glandular mamario, teniendo en cuenta su extensión de 2ª-3ª a 6ª-7ª costilla, y de la línea paraesternal a la línea axilar anterior.

La mastectomía está indicada en caso de contraindicación de CC, imposibilidad de radioterapia adyuvante y por deseo expreso de la paciente.

La mastectomía ahorradora de piel (skin-sparing mastectomy) y la ahorradora de complejo areola-pezones (nipple-sparing mastectomy), con reconstrucción inmediata se consideran un tratamiento oncológicamente seguro, con tasas de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad comparables a las de la técnica clásica [66,67].

### **CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA**

La cirugía oncoplástica constituye una alternativa en el manejo quirúrgico de la mujer con cáncer de mama para mejorar la calidad de la cirugía conservadora, e incrementar el manejo conservador en procesos multifocales o multicéntricos. [68].

La cirugía oncoplástica no está encaminada solamente a la mejora estética de la paciente sino a una oportunidad de mejoría de su calidad de vida mediante la resección oncológicamente segura de su proceso con un mínimo impacto en su imagen corporal.

Sus principios se incorporan también a las resecciones locales (tumorectomías) y a la propia amputación de la mama (mastectomía) para mejorar las expectativas en la reconstrucción.

Esta visión oncoplástica en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama centra su atención en la preservación del contorno mamario, la disminución en la visibilidad de las cicatrices, la optimización de la mama para su irradiación y la similitud en los volúmenes mamarios [69].



## 1.5.2 Radioterapia

La radioterapia sobre la mama restante estará siempre indicada tras **cirugía conservadora**. La dosis total a administrar variará entre 45-50 Gy a una dosis de 1,8-2 Gy al día.

Este esquema clásico ha sido comparado en varios estudios [70] con técnicas de hipofraccionamiento (40 Gy en 15 fracciones) demostrándose una equivalencia en control local, supervivencia y resultados estéticos, entre ambas técnicas, con una reducción del tiempo total de tratamiento a favor del esquema hipofraccionado.

Hoy en día, algunos centros hospitalarios de tercer nivel, disponen de radioterapia intraoperatoria (RIO). Actualmente está indicado en mujeres postmenopáusicas, con tumores pequeños y biología favorable. Dicho procedimiento tiene como ventaja realizar el tratamiento adyuvante en una sola sesión, evitar desplazamientos de la paciente y supone una clara ventaja en términos coste-beneficio (Figura 15).



Figura 15. Acelerador para radioterapia intraoperatoria

La sobreimpresión tumoral o “Boost” está indicada en todas las pacientes menores de 70 años tras la irradiación de la mama, según los resultados a 10 años del estudio de la EORTC publicado en 2007[71]. En él, la sobreimpresión del lecho tumoral con 16 Gy produjo una reducción del porcentaje de recidivas locales en todos los grupos de edad, con mayor beneficio para las pacientes menores de 40 años.

En pacientes mastectomizadas la irradiación de la **pared torácica** está indicada en recidivas locales de pacientes no irradiadas previamente, tras cirugía radical en casos de lesiones multifocales o localmente avanzadas (T3 o T4) y/o cuando existe afectación de 4 o más ganglios axilares. En pacientes con 1-3 ganglios afectados, debe individualizarse cada caso, en función de factores de riesgo.

La **radioterapia axilar** está indicada en caso de enfermedad axilar voluminosa o persistente, o linfadenectomía insuficiente o inexistente.

### 1.5.3 Tratamiento sistémico

#### 1.5.3.1 Quimioterapia

Tradicionalmente el estatus ganglionar ha constituido el factor pronóstico más importante en cáncer de mama, permitiendo definir dos grandes grupos de pacientes, aquéllas con y sin afectación axilar. En el primer caso siempre existía indicación de quimioterapia (QT), mientras que en el caso de las pacientes sin afectación axilar ésta dependía de la presencia o no de factores de riesgo (FR).

Se consideran FR según la conferencia de Saint Gallen 2011[72]:

- edad <35 años,
- tamaño tumoral >2cm,
- grado histológico 2-3,
- receptores hormonales (RH) negativos,
- sobreexpresión/amplificación de HER-2 y
- presencia de invasión vascular o linfática.

A pesar de que las guías de US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) siguen basándose en la clasificación según afectación axilar, las recomendaciones de Saint Gallen de 2011[72] y las guías ESMO [73] se basan en la clasificación según subtipos biológicos.

Según ambas guías, la administración de quimioterapia se basa en la presencia de grado histológico elevado, Ki-67 elevado, baja expresión de RH, positividad para HER-2 y perfil triple negativo.

No se considera que la afectación axilar justifique por si misma la indicación de QT. Según estas recomendaciones, el tratamiento de los diferentes subtipos de cáncer de mama sería el siguiente (Tabla 9):

LUMINAL A	HT +/- QT según factores de riesgo
LUMINAL B HER- 2 negativo	HT +/- QT según factores de riesgo
LUMINAL B HER-2 positivo	QT +Trastuzumab+HT
HER-2	QT +Trastuzumab
TRIPLE NEGATIVO	Quimioterapia

Tabla 9. Indicación de tratamiento según subtipo molecular

### **Quimioterapia neoadyuvante**

La quimioterapia primaria o neoadyuvante (QNA) es desde hace ya unas décadas el tratamiento de elección para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA). Actualmente, es también una opción cada vez más utilizada en tumores inicialmente operables, gracias a ventajas potenciales sobre la quimioterapia adyuvante, teniendo indicación en cualquier paciente que sea una clara candidata a recibir dicho tratamiento en adyuvancia.

Estas ventajas u objetivos son:

- Disminuir de forma significativa el tamaño del tumor primario y el número de ganglios afectos (“downstaging”). De esta forma, aumenta el porcentaje de pacientes que puede someterse a una cirugía conservadora y se alcanzan mejores resultados estéticos en tumores inicialmente operables.
- Tratamiento precoz de las micrometástasis (aunque este hecho no se ha demostrado que impacte en la supervivencia, en tumores inicialmente operables).

- Valoración in vivo de la respuesta tumoral (Figura 16).

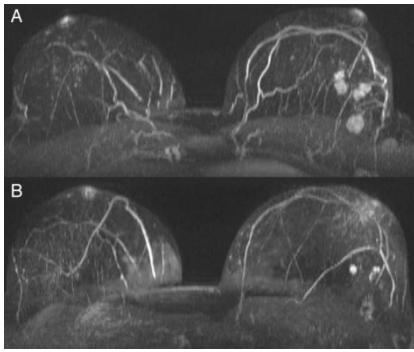


Figura 16. Respuesta parcial de tumor multifocal tras neoadyuvancia

### 1.5.3.2 Hormonoterapia

En pacientes que presentan tumores con receptores hormonales positivos, independientemente de la edad y la afectación ganglionar, la adyuvancia con hormonoterapia como opción sistémica única o bien, tras la quimioterapia, ha demostrado sus beneficios en términos de supervivencia libre de enfermedad.

No se ofrecerá a pacientes con tumores receptor hormonal (RH) negativo, dado que en este grupo no existe beneficio relevante [74].

Aunque durante décadas el tamoxifeno ha sido considerado el fármaco de elección para la terapia hormonal adyuvante (THA), en la última década se han comunicado múltiples estudios [75] que han demostrado el beneficio de la implementación de los **inhibidores de la aromatasa** (IA) de última generación (letrozol, anastrozol, exemestano) en el THA de las pacientes postmenopáusicas.

Los IA se han evaluado, con respecto a tamoxifeno, ya sea sustituyéndolo de entrada (monoterapia de inicio), sustituyéndolo tras 2-3 años de adyuvancia con tamoxifeno (switch o secuencial) o incorporándolos tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno (terapia de continuación).

A diferencia de las pacientes postmenopáusicas, el **tamoxifeno** durante 5 años, continúa siendo hoy en día el pilar indiscutible del tratamiento hormonal

adyuvante en las mujeres premenopáusicas con positividad de receptores hormonales [76].

### 1.5.3.3 Agentes diana específicos

Los avances en el conocimiento de las características biológicas de las células tumorales, han permitido la identificación de diferentes dianas y vías moleculares y con ello el desarrollo de nuevos fármacos biológicos capaces de bloquearlas. Dichos fármacos presentan una toxicidad diferente a la de agentes quimioterápicos clásicos.

El trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce el dominio extracelular del receptor HER-2 y posee actividad antitumoral.

El lapatinib es un inhibidor de tirosin-kinasa que actúa inhibiendo HER-2 y EGFR. Diferentes estudios han demostrado su eficacia en cáncer de mama metastático HER-2 positivo estando aprobado para dicha indicación.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF), un mediador central de la angiogénesis, ha demostrado un incremento en supervivencia libre de progresión en combinación con taxanos en enfermedad avanzada en primera línea.

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el dominio extracelular del HER2 en un epítipo diferente al Trastuzumab, y que ha demostrado eficacia en combinación con trastuzumab [77].

## 1.6 Manejo axilar en el cáncer de mama inicial

Hace 40 años el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama operable era la mastectomía tipo Halsted, independientemente de la extensión locorregional de la enfermedad.

Además de una mastectomía radical, incluía la linfadenectomía axilar, que presentaba una alta morbilidad con alta incidencia de linfedema de la extremidad y alteraciones de la función del brazo.

La realización de estudios clínicos bien diseñados, ha hecho que, la cirugía haya ido disminuyendo en agresividad (CC). En combinación con tratamientos complementarios locales como la radioterapia y sistémicos, con menor morbilidad local, se consiguen mejores tasas de curaciones [78].

La linfadenectomía axilar (LA) pasó de ser el tratamiento de elección para el manejo locorregional, al principal factor pronóstico y una herramienta de estadiaje.

Fisher en el estudio NSABP B-04, después de 25 años, no encontró diferencias en la supervivencia libre de metástasis o en la supervivencia global entre los pacientes (con una axila clínicamente negativa ) asignados al azar a mastectomía radical frente a mastectomía simple sin disección axilar [79].

Esto hizo llegar a la conclusión de que en pacientes con CM en estadio precoz y adenopatías no palpables, entre un 60-70% no tendrán afectación ganglionar en la linfadenectomía y dicho procedimiento sólo les aporta más morbilidad.

## 1.7 Biopsia selectiva del GANGLIO CENTINELA

El GC desde el punto de vista de Medicina Nuclear, es el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y detectables en la linfogramagrafía.

Desde el punto de vista quirúrgico, se considera GC aquél o aquéllos que presentan una actividad representativa y que están ubicados en el área preseleccionada gammagráficamente [80].

A pesar de que el sistema linfático, anatómicamente, constituye una red vascular compleja, desde el punto de vista funcional se produce un determinado orden direccional en el flujo tumoral eferente que se traduce en una progresión ordenada de las metástasis linfáticas tumorales (Figura 17).

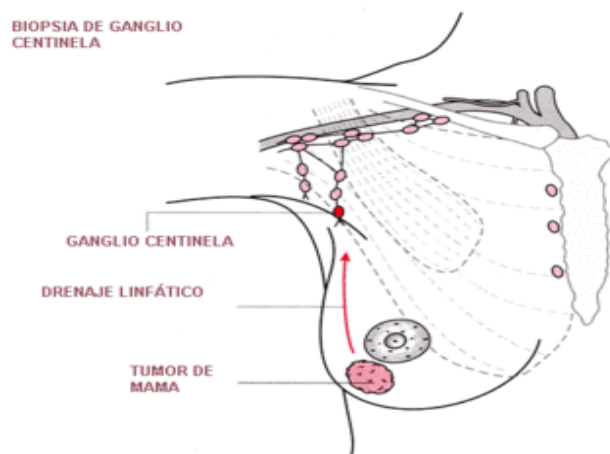


Figura 17. Drenaje linfático del tumor al ganglio centinela

Si se produce una metástasis ganglionar este ganglio será el primero en albergar los implantes metastásicos dentro de la cadena, es decir es capaz de predecir la diseminación metastásica ganglionar. Por lo tanto su localización y consiguiente biopsia, en caso de negatividad, nos permitiría evitar el vaciamiento axilar de forma sistemática.

### 1.7.1 Técnica

Para la realización de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se utiliza un radiofármaco consistente en un coloide marcado con Tecnecio-99m. Este radiofármaco se admistra preferentemente mediante una inyección peri o intratumoral, guiado por ecografía o mediante localización estereotáxica con mamografía. La inyección también se puede realizar subareolar.

Posteriormente debe realizarse una linfogammagrafía, en la que observaremos el drenaje hacia los territorios ganglionares. Nos permitirá observar el número de ganglios a los que ha drenado, el nivel axilar y si hubiera drenaje linfático extraaxilar. Ayudará en el momento de la intervención , marcar con un punto su área de proyección, para facilitar la localización de la incisión quirúrgica y acotar el campo del rastreo intraoperatorio.

La BSGC se puede realizar tanto en cirugía conservadora como en la radical. El rastreo del GC se realiza mediante una sonda de detección portátil, en condiciones estériles, dentro del campo quirúrgico (Figura 18).



Figura 18. Detección intraoperatoria del ganglio centinela

Tras ser localizado, debe rastrearse la presencia de otros ganglios centinela, ya que podemos encontrar más de uno. Una vez detectados, uno o varios, deben ser remitidos para estudio perioperatorio. Como se explicará más adelante en función de su positividad o negatividad se decidirá la realización de una linfadenectomía axilar.



### 1.7.2 Validación

Varios estudios, siendo el más importante el ALMANAC Trial, han demostrado que el riesgo de morbilidad en el brazo, sobre todo linfedema, pérdida sensorial, y el déficit de abducción del hombro, es significativamente menor para la BSGC que para la LA [81].

A pesar de la variabilidad en los criterios de selección y técnica, el GC se identifica en aproximadamente el 96 % de los casos, y predice el estado de los ganglios no centinela axilares restantes en  $\geq 95$  % de los casos en la mayoría de series [82,83]. La tasa de falsos negativos del ganglio centinela es aproximadamente de un 5 a 10 % (sensibilidad del 90 al 95 %) [82,84].

Una de las mayores preocupaciones es el potencial de un resultado falso negativo, lo que podría aumentar la posibilidad de recidiva axilar.

La efectividad de la técnica ha sido demostrada tras la publicación de diversos ensayos clínicos iniciados en la década de los 90 en Europa y Estados Unidos:

- En un estudio multicéntrico de 443 pacientes con cáncer de mama temprano fueron sometidos a ganglio centinela utilizando coloide radiomarcado seguida de LA completa. Se identificó GC en el 98% y el valor predictivo negativo fue de 96 %, con una tasa de falsos negativos del 11 % (sensibilidad del 88 %) [85].
- Una revisión sistemática incluyó 69 ensayos elegibles de ganglio centinela en cáncer de mama en etapa inicial, lo que representa 8.059 pacientes [86]. El GC se identificó utilizando radiocoloide, colorante azul, o ambos. La tasa de detección fue del 95 %. La tasa de falsos negativos fue del 7,3 %. La combinación de radiocoloide y colorante se tradujo en una significativa mayor tasa de éxito, con una tasa de falsos negativos inferior en comparación con colorante azul sólo.
- El ensayo **NSABP B-32**, publicado después de la revisión sistemática, incluyó 5.611 pacientes con cáncer de mama con ganglios clínicamente negativos y ganglio centinela seguido de LA, frente a BSGC seguida de LA sólo si el ganglio centinela fue positivo. La tasa de detección fue del

97 %, y la tasa de falsos negativos fue del 9,8 %. No se observaron diferencias significativas en el control regional, la supervivencia global (SG), o de supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre los grupos con una media de seguimiento de casi ocho años [87-89].

Resultados similares fueron reportados en el estudio KiSS (Alemania), un ensayo de 1182 pacientes asignados al azar a la BSGC seguida por LA frente BSGC seguida por LA sólo si el ganglio centinela fue positivo [36].

Otra ventaja de la BSGC es su valor como herramienta de reestadificación ya que se consiguen reconversiones de N0 a N1 en un porcentaje considerable debido a la presencia de ganglios centinelas extraxilares y micrometástasis como demostró el estudio de Giuliano en 1995 [90].

### **1.7.3 Papel de la ecografía axilar**

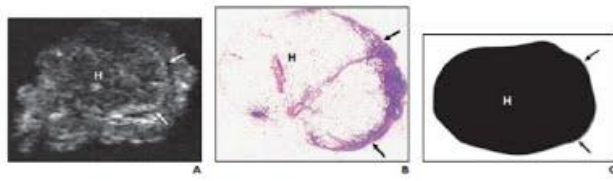
La confirmación preoperatoria de metástasis axilares descarta la BSGC. Diversas técnicas de imagen tienen esta finalidad y la ecografía es la más empleada [91], siendo útil como guía de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) y/o de la biopsia con aguja gruesa (BAG) de adenopatías con sospecha de metástasis.

La ecografía aporta datos importantes sobre número de adenopatías, tamaño y situación, así como detalles sobre la existencia de signos de afectación metastásica como son el grosor y contorno de la corteza, su ecogenicidad y el tamaño del hilio.

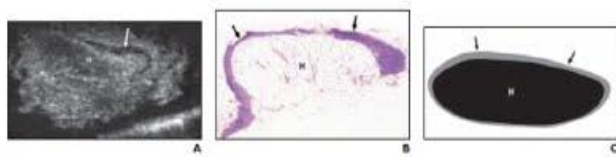
Los signos ecográficos sospechosos de metástasis son el engrosamiento cortical, la alteración de la grasa hiliar y/o del flujo vascular cortical no hiliar y la relación del diámetro longitudinal/transverso menor de 1,5 ofreciendo una apariencia redondeada del ganglio[92]. El engrosamiento cortical se ha mostrado como el principal factor predictivo de la afectación ganglionar [91].

La alteración de la relación córtico-medular, el abombamiento o protrusión del contorno ganglionar, la desaparición del hilio, han sido signos de sospecha bien

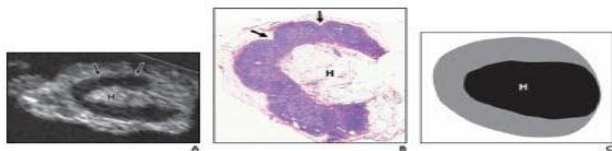
estudiados por **Bedi** y colaboradores. Estos clasifican el grado de sospecha en seis categorías (Figura 19) [93].



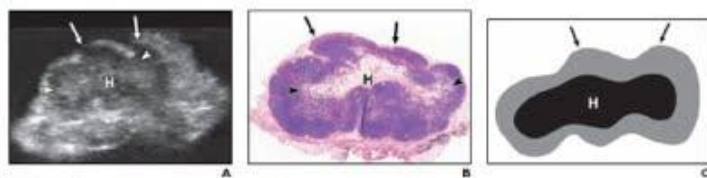
Tipo 1: Cortical ausente, no visible.



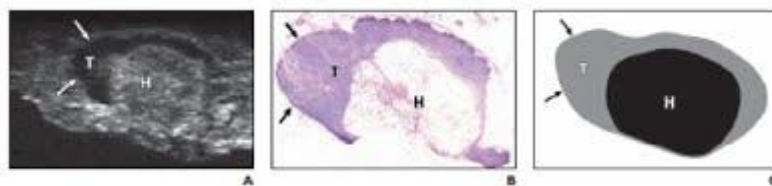
Tipo 2: cortical uniforme de menos de 3 mm. de grosor.



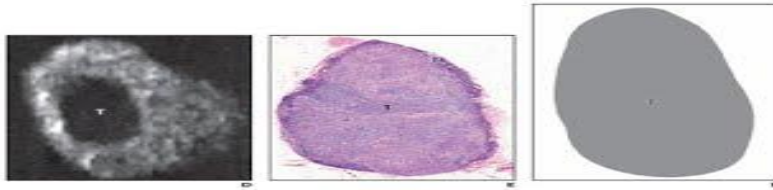
Tipo 3: cortical uniforme de más de 3 mm. de grosor.



Tipo 4: Lobulación cortical generalizada.



Tipo 5: Engrosamiento cortical focal. Indicación de biopsia



Tipo 6: Hilio ausente. Indicación de biopsia.

Figura 19. Clasificación de Bedi de sospecha de afectación axilar por ecografía (Tomado de Bedi et al. *Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. AJR Am J Roentgenol.* 2008 Sep;191(3):646-52.)

#### 1.7.4 Indicaciones

Estará indicado realizar la BSGC en Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea citológica o histológicamente) negativa.

Se realizará en los casos de carcinoma intraductal con:

- a. Indicación de mastectomía.
- b. Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios :
  - Extensión  $\geq$  3cm
  - Palpable
  - Alto grado nuclear
  - Comedonecrosis

#### 1.7.5 Contraindicaciones

Estará **contraindicada** la BSGC en :

1. La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.
2. Carcinoma inflamatorio.
3. Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.

#### 4. Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

No será una contraindicación una biopsia escisional previa, la cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa, los tumores multifocales y multicéntricos (con menos de 3 focos), la cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma (aunque es necesaria la valoración individual de cada caso) ni la gestación o el puerperio previa retirada de la lactancia 24h. En gestantes está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.

### 1.8 Técnicas de diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela

Un problema importante de la BSGC es cómo detectar la metástasis en el ganglio centinela de una forma lo más rápida y precisa posible durante la intervención quirúrgica.

Un diagnóstico preciso de la metástasis en el ganglio centinela puede evitar segundas intervenciones innecesarias en el caso de falsos negativos o vaciamientos innecesarios en el caso de negatividad.

Existen diferentes técnicas. El análisis por corte por congelación es un método común pero presenta los inconvenientes de ser un procedimiento que consume mucho tiempo, mucha cantidad de tejido y está sujeto a artefactos. Además tiene una baja sensibilidad para detectar micrometástasis. La sensibilidad descrita por el corte por congelación varía ampliamente, con un rango entre el 52 y el 96% [94].

Veronesi et al describieron una nueva técnica que examinaba 30 secciones del GC con la evaluación adicional por técnicas de inmunohistoquímica (IHC) si la tinción por hematoxilina-eosina era negativa [95]. Presentó una tasa de falsos negativos de un 5,5 %. Sin embargo es una técnica que consume mucho tiempo, comporta mucho trabajo, deja un remanente de ganglio muy pequeño

para la biopsia definitiva, y tiene un coste excesivo, lo que no está al alcance de muchos centros.

### **1.8.1 Impronta citológica**

La impronta citológica es una técnica ampliamente utilizada en muchos centros, ya que es fiable, eficiente en tiempo y rentable. Es especialmente útil ya que conserva mucho tejido para el diagnóstico con otras técnicas.

Sin embargo, tiene varias desventajas, desde el pequeño número de las células analizadas, hasta la sensibilidad relativamente baja para micrometástasis, especialmente para el carcinoma lobulillar [96].

Otra de las desventajas que ofrece es el requisito de que es imprescindible la presencia de citólogos expertos para su realización con fiabilidad.

#### **1.8.1.1 Impronta citológica:Técnica**

Uno o varios ganglios centinela son seccionados a intervalos de 2 mm con la ayuda de pinzas especialmente diseñadas. Se obtienen frotis mediante el rascado de las superficies de corte y se dejan secar al aire (Figura 20).

Se obtienen entre 2 y 8 frotis dependiendo del tamaño del ganglio y de los cortes. El ganglio restante puede ser incluido para su estudio definitivo si se realizan técnicas inmunohistoquímicas o histológicas o utilizado para técnicas moleculares como OSNA (One Step Nucleic Acid).

Los frotis son teñidos con tinción de May-Grünwald-Giemsa (MGG) o con otras tinciones como Diff-Quik, hematoxilina-eosina o incluso tinción de Papanicolau.

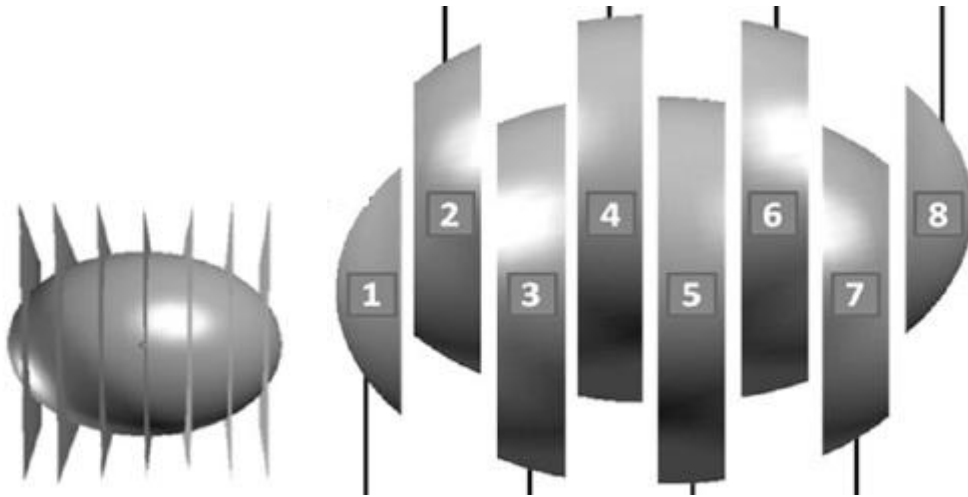


Figura 20. Secciones a intervalos de 2 mm para realización de la impronta

Citológicamente la metástasis del GC se observa en el frotis teñido con MGG como grupos de células epiteliales cohesivas (Figura 21a) o como células metastásicas aisladas dispersas entre la celularidad linfoide (Figura 21b) [97].

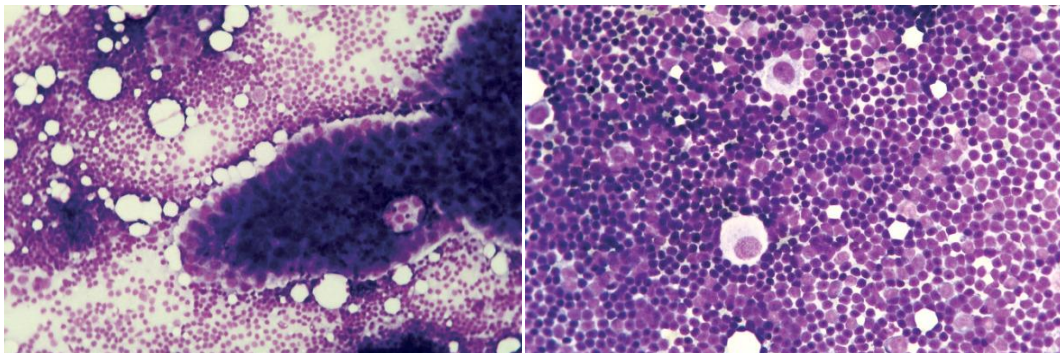


Figura 21. (a) y (b) Metástasis de carcinoma en impronta citológica

Los diagnósticos peroperatorios obtenidos mediante la impronta citológica se dividen cualitativamente en presencia o ausencia de metástasis. En algunas ocasiones el diagnóstico por impronta no es valorable por la presencia de artefactos como la excesiva cauterización del ganglio debido al uso del bisturí eléctrico. En algunas ocasiones también se detectan grupos de células atípicas de difícil filiación y en estos casos se debe acudir al diagnóstico por otro tipo de técnica.

### **1.8.1.2 Impronta citológica: comparación con otras técnicas**

Los primeros estudios de la impronta citológica intraoperatoria de ganglios centinela en pacientes con cáncer de mama demostraron una alta sensibilidad y especificidad con muestras de pequeño tamaño, en comparación con la histología definitiva.

Un metaanálisis de 31 estudios sobre la impronta citológica mostró una sensibilidad global del 63 %. La sensibilidad para macrometástasis fue mayor (81%) que para las micrometástasis (22%) [98]. En otro metaanálisis de 47 series los resultados fueron de 78%, 94 % y 40 %, respectivamente [99].

Rubio et al informaron de los resultados de la impronta citológica de ganglios centinelas con un 96% de sensibilidad y el 100% de especificidad en 53 pacientes [100].

Ratanawichitrasin et al informaron de una sensibilidad y especificidad de 82% y 100%, respectivamente, en 55 pacientes [101].

Henry-Tillman et al informaron de una sensibilidad de 94% con una tasa de falsos positivos del 0,2% en 247 pacientes [102].

Motomura evaluó la exactitud intraoperatoria de la impronta citológica en 101 pacientes. La sensibilidad, especificidad, y en general exactitud fueron 91%, 99%, y 96%, respectivamente, por paciente base (Tabla 10)[103].



Study	Year	No. Patients	Sectioning Method	Staining Method (Imprint)	Staining Method (Permanent)	Positive SN Rate (%)	Micrometastases (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Turner et al <sup>16</sup>	1999	278	2–3 mm	Diff	HE + IHC	40	58	48	100
Creager et al <sup>17</sup>	2002	646	Bisected/4 mm	Diff/HE	HE + IHC	31	47	53	98
Sauer et al <sup>18</sup>	2003	211	Bisected	Diff	—	24	—	51	98
Bochner et al <sup>19</sup>	2003	53	1–2 mm	Diff	HE + IHC	32	41	53	100
Barranger et al <sup>20</sup>	2004	180	Bisected	Diff	HE + IHC	30	56	33	98
Cox et al <sup>21</sup>	2005	2137	Bisected	Diff	HE + IHC	32	25	53	99
Chicken et al <sup>22</sup>	2006	133	Bisected	Giemsa	HE + IHC	17	—	73*	100*
Rubio et al <sup>10</sup>	1998	53	Bisected	HE	HE	32	12	96*	100*
Ratanawichitrasin et al <sup>11</sup>	1999	55	Bisected	HE	HE	27	—	82	100
Kane et al <sup>23</sup>	2001	150	Bisected	HE	HE + IHC	25	—	41	100
Cserni <sup>24</sup>	2001	60	Bisected	HE	HE + IHC	50	40	63	100
Henry-Tillman et al <sup>12</sup>	2002	247	2–3 mm	HE	HE	14	—	94*	99*
Motomura et al <sup>9</sup>	2000	101	2 mm	Pap	HE + IHC	33	—	91	99
Aihara et al <sup>25</sup>	2003	118	2 mm	Pap	HE	34	—	82	99
Nagashima et al <sup>26</sup>	2003	124	2 mm	Pap	HE	23	28	62	99
Munakata et al <sup>27</sup>	2003	69	2 mm	Pap	HE + IHC	39	49*	74	100
Present study	2008	631	2 mm	Pap	HE + IHC	21	36	85	97

\*Results reported on a per node basis.  
 SN indicates sentinel node; HE, hematoxylin & eosin; Pap, Papanicolaou; Diff, Diff-Quik; Giemsa, May-Grunwald-Giemsa; IHC, immunohistochemistry.

Tabla 10. Resultados de la impronta en diferentes series, tomando al análisis histológico definitivo como Gold Standard para la comparación (Tomada de Motomura et al. "Accuracy of imprint cytology for intraoperative diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer"). [103]

## 1.8.2 OSNA

La amplificación de ácido nucleico de un solo paso, *One Step Nucleic Acid* (OSNA), es un procedimiento isotérmico que utiliza una tecnología de amplificación rápida de ácidos nucleicos (*RT-LAMP: amplificación isotérmica mediada por bucle mediante transcriptasa inversa, autorizada bajo acuerdo de Eiken Chemical Co., Ltd*) para detectar el nivel de expresión del mRNA de la citoqueratina 19 (CK19).

La citoqueratina 19 es un marcador celular epitelial que normalmente no está presente en el tejido de los ganglios linfáticos. Este método utiliza 6 "primers" de diseño específico que proporcionan altos niveles de eficacia con respecto a la especificidad y la sensibilidad y que permiten el uso de un único marcador.

Además, se evitan los resultados falsos positivos porque el uso de un método isotérmico evita la amplificación del ADN genómico. El diseño del "primer" también evita la amplificación de los pseudogenes.

El tejido del ganglio linfático simplemente se homogeiniza (Figura 23), no siendo necesaria una purificación previa del ARN. Las muestras se introducen en el sistema automatizado de detección en tiempo real RD-100i® (Figura 22) que asegura resultados rápidos, precisos y estandarizados. Se pueden analizar un máximo de 4 ganglios linfáticos y se dispondrá de los resultados tras un tiempo aproximado de 40 minutos.



Figura 22. Sistema automatizado de detección en tiempo real OSNA

Resultado	Nº copias	Lectura cualitativa
<b>MACROMETÁSTASIS</b>	>5000	(++)
<b>Micrometástasis</b>	>250<5000	(+)
<b>Células tumorales aisladas</b>	<250>100	(-)L
<b>Negativo</b>	<100	(-)

Tabla 11. Resultado cualitativo del método OSNA según el nº de copias

La medición cuantitativa del marcador CK19 no solo permite la diferenciación entre un resultado positivo y uno negativo sino que también proporciona una indicación clara del tamaño de la metástasis, micro o macrometastásis (Tabla 11).

La reacción de amplificación se produce a los 16 minutos y se monitoriza en tiempo real, los resultados se visualizan en tres categorías diferentes, macrometástasis (++), micrometástasis (+) y ausencia de metástasis (–), presentando una relación directa con el número de copias de mRNA CK19 [104].

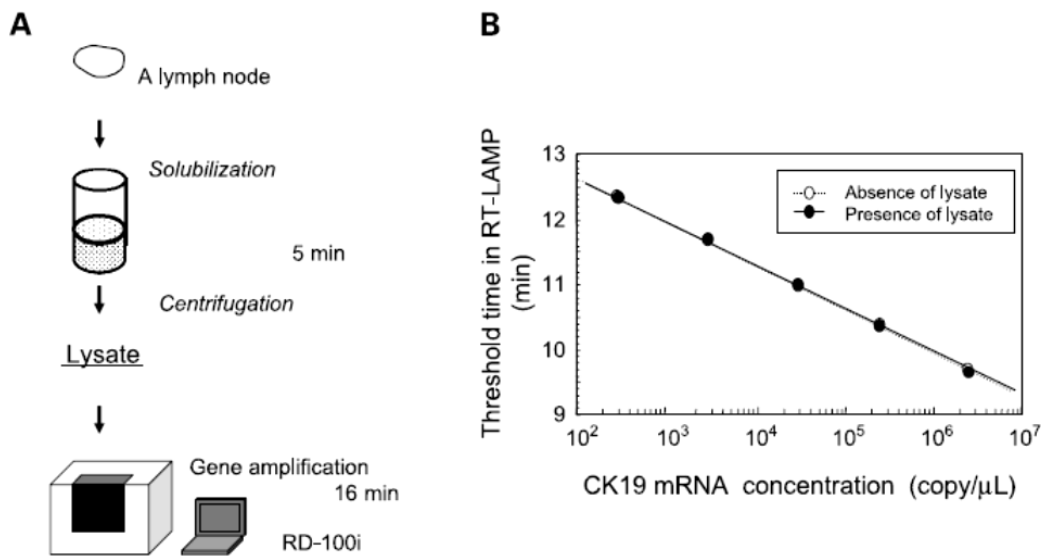


Figura 23. Proceso de reacción de amplificación del Método OSNA

### 1.8.2.1 OSNA como estándar de referencia: A favor

Está aceptado que cuanto más a fondo se analizan las muestras, más depósitos metastásicos son descubiertos por la histología. Sin embargo la mayoría de las lesiones detectadas por el aumento del número de secciones realizadas y por la disminución del intervalo entre secciones pertenecen a la categoría de micrometástasis o CTA [105].

Ninguna técnica histológica puede alcanzar el objetivo de detectar todas las células tumorales en un ganglio linfático y la mayor ventaja de esta nueva técnica es alcanzar una categorización de ganglio negativo lo más homogénea posible, excluyendo metástasis ocultas [106].

Ya que OSNA puede analizar la totalidad del ganglio linfático introducido en este test, es muy tentador proponer a OSNA como el estándar de referencia cuando se compara con otras técnicas histológicas ya que es más sensible y casi tan específico como éstas.

En este aspecto, aunque la histología tiene una buena especificidad detectando metástasis, su sensibilidad es inferior a OSNA, lo que puede ser explicado principalmente por la diferencia en el muestreo pero también porque los patólogos no pueden a veces detectar ciertos volúmenes metastásicos [107].

Es evidente que la histología presenta una tasa de falsos negativos mayor que OSNA, así que, si el objetivo es encontrar todas las metástasis, OSNA puede mostrarse como una mejor elección que la histología convencional (Tabla 12).

Reference (first author)	SENS	SPEC	ACC	PPV	NPV	FNR	FRR
Tsujimoto <sup>12</sup>	95.6	99.3	98.8	95.6	99.3	4.4	0.7
Visser <sup>24</sup>	88.4	98.9	96.8	95.3	97.1	11.6	2.9
Schem <sup>25</sup>	87.4	100	95.5	100	93.4	12.6	6.6
Tamaki Trial1 <sup>26</sup>	86.4	99	96.8	95	97.1	13.6	2.9
Tamaki Trial2 <sup>26</sup>	77.8	99.4	95	97.2	94.6	22.2	5.4
Snook <sup>18</sup>	86.8	98.1	95.9	91.7	96.9	13.2	3.1
Feldman <sup>27</sup>	84.3	96.7	95.1	78.1	97.8	15.7	2.3
Bernet <sup>28</sup>	94.3	99.3	98.3	97.1	98.6	5.7	1.4
Le Frere-Belda <sup>14</sup>	81	98.8	96.5	91.1	97.2	19	2.8
<b>All</b>	<b>85.8</b>	<b>98.3</b>	<b>96.1</b>	<b>91.7</b>	<b>97</b>	<b>14.2</b>	<b>3</b>

ACC, accuracy (concordance rate of the two tests); FNR, false-negative rate (false-negatives/all positives); FRR, false-reassurance rate (false-negatives/all testing negative); NPV, negative predictive value; OSNA, one-step nucleic acid amplification; PPV, positive predictive value; SENS, sensitivity; SPEC, specificity; values expressed as percentages.

Tabla 12. Resultados del análisis histológico y OSNA en diferentes series, tomando a OSNA como Gold Standard para la comparación (Tomada de Cserni G. et al. *Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification J Clin Pathol. 2012 Mar;65(3):193-9. doi:10.1136/jclinpath-2011-200301. Epub 2011 Nov 16. Review*) [108].

### 1.8.2.2 OSNA como estándar de referencia: En contra

Un **metaanálisis** comparó OSNA con la histopatología rutinaria para la detección de metástasis en GC para determinar si OSNA es adecuado para el diagnóstico intraoperatorio [109].

Aunque la detección por OSNA de ganglios positivos fue ligeramente superior que con la histología, la distinción clínicamente más relevante es entre macrometástasis y micrometástasis, ya que en estas últimas, bajo las directrices actuales, se podría evitar la linfadenectomía axilar.

En 8 de los 12 estudios utilizaron OSNA para hacer esta distinción. No hubo diferencia en la proporción de ganglios con macrometástasis (entre OSNA e histopatología: 429 de 3.234 frente a 432 de 3234).

Aunque esto muestra que los dos métodos tienen tasas de detección comparables, tal análisis no proporciona información sobre la precisión global de OSNA en determinar correctamente la macrometástasis: el punto clave es si los dos métodos atribuyen la misma clasificación a cada ganglio .

Se comparó OSNA frente a la histología en cada ganglio de forma individual. OSNA tuvo una sensibilidad de 0,87 y una especificidad de 0.98 para macrometástasis .Los VPP y VPN fueron de 0.79 y 0.99 respectivamente.

El punto clínicamente más relevante de los datos de este metaanálisis es el valor predictivo positivo de OSNA en la identificación de macrometástasis, ya que hay que tener en cuenta la prevalencia de la misma.

Un valor de 0,79 implica que hasta el 21% de los pacientes identificados con macrometástasis por OSNA durante la cirugía se someterían a una linfadenectomía axilar, cuando la histología los habría clasificado como no-macrometástasis.

Concluyen pues los autores, en contraposición a los que proponen a OSNA como estándar de referencia, que OSNA tiene un valor predictivo positivo

inaceptablemente bajo, dando lugar a vaciamientos axilares que no se llevarían a cabo si se hubiera utilizado la histología para evaluar el ganglio centinela.

## **1.9 Conducta en ganglio centinela positivo: controversias actuales**

En pacientes con CM inicial sin afectación clínica ganglionar tenemos hoy en día al menos 4 estudios randomizados que plantean evitar la LA en pacientes con N0 clínico y GC positivo.

### **1.9.1 Conducta en ganglio centinela positivo con micrometástasis**

Un estudio español, el AATRM 048/13/2000 ,de Solà et al [110], del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, realizado solo en pacientes con enfermedad micrometastásica ganglionar en pacientes con T< 3,5 cm cN0, randomizó la realización de LA vs observación, siendo el objetivo primario la supervivencia libre de enfermedad(SLE). En este estudio se incluyeron 247 pacientes y con un seguimiento de 5 años no se objetivaron diferencias en SLE.

Otro estudio importante es el IBCSG 23-01.Se randomizaron pacientes con CM cT1-2N0 con afectación del GC exclusivamente microscópica (< 2 mm, incluyendo células tumorales aisladas), tratadas con cirugía conservadora o mastectomía, a la realización de LA vs observación. Se incluyeron 934 pacientes de las 1960 previstas y se cerró prematuramente debido a la escasa aparición de eventos. Se aplicó RT de la mama en los casos de cirugía conservadora .El objetivo primario era la supervivencia libre de recidiva.

Un 13 % de las pacientes con LA presentaron afectación axilar además del GC y en un 10% se realizó mastectomía. Con un seguimiento de 5 años tampoco se objetivaron diferencias y la tasa de recidiva regional fue sólo del 1% [111].

Queda claro pues, que en pacientes, con afectación del GC por micrometástasis no es necesario realizar una linfadenectomía axilar sin perjuicio de la supervivencia.

### **1.9.2 Conducta en ganglio centinela positivo con macrometástasis**

El estudio del grupo ACOSOG, Z0011, dirigido por el Dr. Armando Giuliano, que aunque controvertido, ha supuesto un cambio de paradigma. En este estudio, las pacientes con CM cT1-2N0 con GC positivo (hasta 2 ganglios afectados, con afectación macro o microscópica) y tratadas con cirugía conservadora más radioterapia (RT) se randomizaron a la realización de LA versus observación.

En este estudio se incluyeron 891 pacientes de las 1900 previstas y su objetivo primario era la supervivencia global. El estudio se cerró antes de lo previsto por lento reclutamiento y un número de eventos menor que el previsto. Con un seguimiento de 6,8 años no se objetivaron diferencias en la supervivencia global (> 90% en las 2 ramas) y las tasas de recidiva axilar fueron menores al 1% en ambas ramas, a pesar de que en el grupo de LA un 27% tenían afectados otros ganglios axilares. El papel de la RT procedente de la radiación de la mama que pudiera haber tenido efecto en la axila está pendiente de revisión de los datos de los campos de RT [112].

Un estudio, muy importante por el número de pacientes y por el diseño, es el ensayo AMAROS. En él, se randomizaron pacientes con CM cT1b-2N0, tratadas con CC o mastectomía, con GC positivo a la realización de LA vs la administración de RT axilar (axila niveles I + II + III + supraclavicular medial, 25x2Gy o equivalente). Se permitía RT en los pacientes con LA con 4 o más ganglios afectados. En este estudio el objetivo primario fue la recidiva axilar a los 5 años. Se incluyeron 1425 pacientes con GC positivo (de un total de 4806 cN0 registrados; se requerían 4766 registros para completar el estudio). En el grupo de LA un 33% presentó afectación ganglionar. Con un seguimiento medio de 6,1 años no se objetivaron diferencias con una tasa de recidiva axilar

a los 5 años menor del 2% a cambio de una tasa de linfedema en la rama de linfadenectomía axilar del 40% el 1º año y de 28 % a los 5 años , muy superior a la de la rama de RT axilar [113].

### **1.9.3 Comentarios al estudio ACOSOG Z0011**

Este planteamiento se enfrenta con lo establecido a día de hoy. Sin embargo, tras un análisis crítico del artículo, constatamos que existen puntos débiles, e incluso sesgos que pueden afectar a las conclusiones de los autores. Así, en relación a la metodología expuesta en el trabajo cabe resaltar varios puntos [114-115].

-La valoración axilar solo se hizo por palpación siendo que la ecografía axilar, ampliamente utilizada en la actualidad, es mucho más sensible y permite la confirmación preoperatoria, disminuye la obtención de GC positivos intraoperatorios y el porcentaje de falsos negativos, e incluso condiciona la indicación de una posible neoadyuvancia.

-La estratificación no incluye datos sobre HER-2, p53 y Ki-67, obligatorios a día de hoy. El tipo de radioterapia aplicada irradiaba parcialmente la axila (nivel I y parte del nivel II), lo que supone un factor de confusión ya que si existieran más ganglios afectados el tratamiento radioterápico sería inadecuado según los protocolos actuales.

-De las 891 enfermas, 287 fueron registradas preGC. Estas pacientes, aunque el análisis posterior demostrara 3 o más ganglios afectados (criterio de exclusión explícito del trabajo), no se excluyeron del análisis. Así mismo, es sorprendente que este estudio de no-inferioridad se definió como que la supervivencia a 5 años no fuera menor del 75% de la del grupo control o que el riesgo de mortalidad fuera menor de 1,3. Eso significaría dar por bueno sustituir la LA a cambio de tener hasta un 30% más de riesgo de muerte en 5 años.



-No se especifica sobre la raza de las pacientes, con diferente incidencia en el cáncer de mama y con pronóstico diferente. Obviar ese dato puede constituir otro posible sesgo de selección.

-De igual forma, en el grupo de LA, aunque la media de tamaño tumoral es similar, se incluyen tumores de hasta 7,0 cm. En el grupo del GC figura como límite inferior del intervalo 0,0.

-Respecto al número de metástasis ganglionares como faltan datos en el 11,4% de las enfermas, tampoco lo analizan. Si a este porcentaje se suma el 3,9% de las pacientes que no tuvieron ganglios afectados, el 4,2% que tuvieron 3 y el 6% que tuvieron 4 o más podemos ver que un 25,5% de las enfermas deberían quedar fuera del análisis.

-En la parte correspondiente al tratamiento, los autores no describen el tipo de quimioterapia adyuvante y sólo se menciona que fue similar y que antraciclinas con taxanos fue la asociación más comúnmente empleada. No hay mención alguna sobre el tratamiento hormonal. Analizando las tasas de supervivencia, el papel de la terapia sistémica debería estar mejor reflejado.

-Lo mismo ocurre con la radioterapia que es recibida por un porcentaje similar de pacientes en ambos grupos, pero el 29,3% de las enfermas del total del estudio no la recibieron. Sin embargo, los autores utilizan unos subgrupos (296 + 309) que sumados dan un total de 605 enfermas. Y las otras 251 por qué no eran candidatas a radioterapia?

-La supervivencia fue mayor en las enfermas del grupo GC que las del grupo de LA, aunque no de forma significativa. La supervivencia en ambos grupos alcanza casi el 92 %de las enfermas. Sin embargo los datos disponibles por la Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) del National Cancer Institute para ese mismo periodo de tiempo son mucho peores sin que figure en el trabajo ninguna explicación.

-Aunque no es estadísticamente significativo existieron más recidivas locales en el grupo LA que en GC. No se aportan datos que puedan explicar esta

diferencia como márgenes de resección, multifocalidad, etc. Nadie duda de que las secuelas postquirúrgicas sean mayores en el grupo de LA, pero el único dato objetivo usado para cuantificar el linfedema (la medida de la circunferencia del brazo) no tiene diferencia significativa.

-En la discusión los autores apuntan que sus resultados son consistentes con el estudio NSBAP-B04, un estudio cuya relevancia (como ellos mismos afirman) es incierta actualmente dada la mezcla de enfermas, la ausencia de adyuvancia y que se diseñó incluyendo solo pacientes con ganglios negativos.

-El 100% de las enfermas del estudio analizado deberían tener afectación ganglionar. Pero en su propia tabla de datos afirman que un 7% de las enfermas del grupo GC tenían 0 ganglios afectados. A pesar de todas las deficiencias mencionadas, la tasa de recidiva axilar es baja en el grupo de GC (0,9%).

-Este dato puede estar condicionado por una posible infraestadificación por ser solo clínica, por tener un elevado número de pérdidas al seguimiento, porque en un 7% no tenían ganglios positivos y en un 4,8% no saben si tenían algún ganglio afecto, porque se ha producido una irradiación parcial de la axila y por el efecto de la quimioterapia sistémica.

**-Aun así sigue siendo un dato muy bajo y es un punto a su favor.** Refieren que en otros trabajos se documenta que realizar o no LA no afecta al pronóstico. De estas publicaciones, en la primera se sustituye la LA por la radioterapia axilar y en las otras dos se comparan hacer o no la LA en T1N0 o en T2N0 sin GC. No parecen trabajos comparables.

-Las tasas de recurrencia locorregional en su estudio son del 2,5% en el grupo GC y 3,6% en el grupo LA. Reflejan los datos de recidiva local (1,6 vs.3,1%), por lo que la diferencia debe ser la recidiva regional (axilar): 0,9% para el grupo GC vs. 0,5% para LA, dato que favorecería la realización de LA pero que no es comentado en el estudio.

-Los autores reconocen limitaciones como el no haber alcanzado el número inicialmente estimado o la “posible” aleatorización desigual a favor del grupo GC. Es probable que la LA no aporte información que cambie el tratamiento sistémico según las pautas actuales, aunque sí cambiaría la indicación y tipo de radioterapia. Finalmente, afirman que sus conclusiones no son válidas para enfermas sometidas a cirugía conservadora sin radioterapia sobre la mama como las 251 (29,3%) que incluyen en sus análisis a pesar de no haber recibido radioterapia.

#### **1.9.4 Nomogramas**

Debido a que la mayoría de los pacientes con metástasis del ganglio centinela no tendrán ganglios positivos adicionales en la LA completa, se han desarrollado varios nomogramas predictivos para estimar el riesgo de ganglios positivos adicionales, en un esfuerzo por evitar a las mujeres una cirugía innecesaria y potencialmente mórbida [116-117]. Sin embargo, ninguno es lo suficientemente confiable para el uso clínico.

Estos nomogramas incluyen tanto las características clínicas y patológicas, tales como el tamaño y / o número de las metástasis en el GC, la extensión extranodal, el tamaño y / o la presencia de invasión linfovascular en el tumor primario, y el tamaño de la enfermedad metastásica en el GC. Un análisis retrospectivo de 319 pacientes con GC positivo que se sometieron a la disección axilar comparó el resultado de cuatro nomogramas diferentes [118]. El área bajo la curva (AUC) para la predicción de ganglios adicionales afectados en la LA fue de 0.70, 0.69, 0.69 y 0.64 para los nomogramas del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Tenon Hospital, Cambridge University y Stanford University respectivamente.

#### **1.9.5 Carga Tumoral Total**

OSNA es un procedimiento molecular que produce un resultado semi-cuantitativo para la detección de metástasis nodal. El tamaño de metástasis en

el ganglio linfático centinela (GC) por histología convencional ha sido descrito como un factor predictivo para la metástasis axilar adicional. El objetivo de cuantificar la carga tumoral total (CTT) intraoperatoria en los GC positivos evaluados por OSNA es determinar si esta CTT predice la metástasis en los ganglios adicionales no centinela en pacientes con CM en estadio inicial. En un estudio español de Espinosa-Bravo et al. Se incluyeron 306 pacientes con cáncer de mama invasivo cT1-3N0 que habían sido sometidos a la evaluación intraoperatoria de OSNA. La CTT se definió como la suma de copias de ARNm de CK19 de cada GC positivo (copias/l).

La CTT es un predictor de metástasis de los ganglios no centinela en pacientes con GC positivo. Con una CTT  $\leq 1.2 \times 10^5$  copias / l, existía una especificidad del 85,3% y un VPN del 80%. Esta herramienta intraoperatoria puede ayudar a guiar las decisiones sobre cuando realizar una LA en pacientes con cáncer de mama [119].

## 2. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



## 2.1 Planteamiento

El diagnóstico intraoperatorio preciso de la metástasis del ganglio centinela axilar, permite seleccionar a los pacientes a los que se debe realizar una linfadenectomía axilar durante el mismo acto quirúrgico, reduciendo de esta manera la necesidad de una segunda operación.

Hasta la introducción de la técnica de diagnóstico intraoperatorio molecular del ganglio centinela (OSNA) en marzo de 2011, la técnica utilizada en nuestro hospital ha sido la impronta citológica. Con dicha técnica obteníamos un valor predictivo muy alto para la macrometástasis del ganglio centinela en relación al diagnóstico definitivo mediante estudio histológico.

De esta manera, la cantidad y proporción de pacientes a las que habíamos de someter a una segunda intervención quirúrgica para completar el estadiaje axilar a causa de un falso negativo de la impronta citológica era muy baja.

Cabe destacar que en nuestro centro hemos contado siempre con la disponibilidad de realizar el diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela por parte del Servicio de Anatomía Patológica y en particular de realizarlo por impronta, ya que contamos con citólogos expertos. En un estudio realizado en nuestro centro por Llatjós M. y Castellà E. et al. [97] se evaluó la precisión diagnóstica de la impronta citológica respecto a la histopatología en 76 pacientes. La impronta citológica mostró una sensibilidad del 67,7%, una especificidad del 100% y una eficacia diagnóstica del 86,8%. La mayoría de falsos negativos (8 de 10 casos) fueron debidos a micrometástasis.

La introducción de la técnica OSNA pues, a diferencia de otros centros donde no disponen de citopatólogo, no ha supuesto en nuestro centro una novedad en cuanto a la disponibilidad de diagnóstico peroperatorio, dado que ya disponíamos del mismo.

Además el hecho de que en determinados tumores, la positividad para la citoqueratina 19 es negativa, hace que sigamos utilizando la impronta citológica como método de diagnóstico intraoperatorio obligatoriamente en estos casos.

En la introducción de la técnica OSNA en nuestro centro, se planteó que tanto la biopsia intraoperatoria del GC, y por tanto la definitiva, se realizarían por dicho método. La técnica OSNA disminuiría los falsos negativos de la impronta según los datos disponibles en la literatura, aunque la mayoría de éstos son a expensas de micrometástasis y células tumorales aisladas, situaciones en las que no es necesario realizar una linfadenectomía axilar [110-111].

## 2.2 Justificación del estudio

Comprobar:

1. Si la impronta citológica es una técnica válida y segura para el diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela.
2. Si podemos identificar un subgrupo de pacientes en el que es más probable obtener un falso negativo con esta técnica.
3. Si podemos predecir la carga tumoral de la linfadenectomía en función del resultado de la impronta.
4. Si utilizar únicamente la impronta citológica para el diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela supone un menor coste tanto económico como de tiempo quirúrgico, que el que supone realizar una linfadenectomía axilar en un segundo tiempo atribuible a los falsos negativos.



## 3. OBJETIVOS



### **3.1 Objetivo principal**

1. Conocer la precisión diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y eficacia diagnóstica) de la impronta citológica como técnica de diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela en cáncer de mama frente a OSNA.

### **3.2 Objetivos secundarios**

2. Determinar si para alguna de las variables clínicopatológicas estudiadas la sensibilidad y especificidad de la impronta citológica frente a OSNA es diferente.
3. Determinar si existen diferencias en las variables clínicopatológicas en el subgrupo en el que obtenemos un resultado de macrometástasis en GC respecto del subgrupo en que no presenta macrometástasis.
4. Determinar si existen diferencias en las variables clínicopatológicas entre el subgrupo en el que obtenemos un falso negativo de la impronta respecto del subgrupo en el que obtenemos un verdadero negativo y a su vez entre el subgrupo en el que obtenemos un falso negativo de la impronta respecto del subgrupo en el que obtenemos un verdadero positivo.
5. Determinar si existe diferencia tanto entre la proporción de linfadenectomías axilares con ganglios afectos como en el número de ganglios afectos de éstas, entre las pacientes que presentan un falso negativo de la impronta y las que presentan un verdadero positivo.

6. Determinar si existen diferencias en el resultado cuantitativo de copias de CK19 de los ganglios afectados entre el subgrupo de falsos negativos de la impronta y el subgrupo de verdaderos positivos.
  
7. Conocer el tiempo medio del análisis intraoperatorio del ganglio centinela mediante la técnica de impronta citológica frente a la técnica OSNA en las pacientes a estudio. Realizar una comparación del coste, tanto en tiempo quirúrgico como económico, entre la utilización del método OSNA y la impronta citológica en el diagnóstico intraoperatorio del GC.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS



## 4.1 Tipo de estudio

Se incluyeron 244 pacientes tratadas por cáncer de mama en la Unidad de Patología Mamaria en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol desde Marzo de 2011 a mayo de 2015.

Se trata de un estudio de validez diagnóstica con recogida de datos de forma prospectiva.

A partir de una única muestra se realizó un diseño transversal y consecutivo en la que a cada paciente se le aplicó la prueba diagnóstica a estudiar en comparación con la prueba de referencia.

## 4.2 Selección de las pacientes

### **Criterios de inclusión :**

Se indicó realizar BSGC en:

-Carcinomas infiltrantes T1 y T2

-En aquellos casos en los que por mamografía y ecografía el tamaño era menor de 5 cm pero por RMN superaban en menos de un cm los 5 cm (T3), también fueron incluidos(discordancia radiológica).

-Axila clínica, ecográfica y patológicamente (si procedía, ya sea citológica o histológicamente) negativa.

-Se realizó en los casos de carcinoma intraductal con:

a. Indicación de mastectomía.

b. Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios :

- Diámetro  $\geq$  3cm
- Palpable
- Alto grado nuclear
- Comedonecrosis

-Disponibilidad para realizar diagnóstico intraoperatorio de GC mediante impronta citológica y por OSNA (positividad en la BAG diagnóstica para CK19).

### **Criterios de exclusión:**

-Tratamiento primario con quimioterapia u hormonoterapia.

-Carcinoma localmente avanzado.

-Adenopatías clínica, ecográfica o citológicamente positivas (PAAF previa: metástasis de carcinoma).

## **4.3 Procedimientos**

### **4.3.1 Procedimiento prequirúrgico**

#### **Procedimiento diagnóstico**

1) Se realizó el diagnóstico de cáncer de mama mediante mamografía, ecografía y biopsia con aguja gruesa. La biopsia con aguja gruesa informó de la presencia de carcinoma infiltrante o intraductal, receptores hormonales y HER-2. En caso de IHQ con 2 cruces para HER-2, se realizó FISH para detectar amplificación.

2) Se realizó ecografía axilar y cuando se encontraron adenopatías con criterios de sospecha (BEDI 5 ó 6) se realizó PAAF de las mismas para determinar positividad. Los casos positivos se excluyeron del estudio.

3) En el comité de tumores de mama se decidió consensuadamente la práctica de una RMN para descartar multifocalidad o multicentricidad en aquellas pacientes que presentaron mamas densas en la mamografía. Ante la detección de tumores mayores de 5 cm se excluyeron del estudio, excepto si existía discordancia con el tamaño de la mamografía y/o ecografía inferior a 1 cm y en estas el tamaño no superaba los 5 cm. Los casos en que la RMN detectó multicentricidad con más de 2 focos se excluyeron del estudio.



### **Propuesta de tratamiento**

- 1) En los casos con criterios de inclusión, se decidió en comité el tipo de cirugía (conservadora o radical).
- 2) Los casos en que el comité de tumores de mama decidió tratamiento médico primario las pacientes fueron excluidos del estudio.

### **Planificación de la intervención quirúrgica**

- 1) Se le propuso a las pacientes la intervención a realizar conforme a la decisión del comité. Se visitó conjuntamente con cirugía plástica si se estimó necesaria una reconstrucción inmediata.
- 2) Si el tumor no era palpable se solicitó marcaje de la tumoración con guía metálica o con radiotrazador, que a la vez nos sirvió para la detección del GC en el acto quirúrgico (SNOLL).
- 3) Las pacientes fueron citadas 24 horas antes de la intervención en Medicina nuclear y firmaron el **consentimiento informado (Anexo 9.4)**.
- 4) Posteriormente a la firma del consentimiento informado y por ecografía si es visible por ésta o por estereotaxia en caso contrario, se inyectó el radiotrazador.

#### **4.3.2 Inyección del radiotrazador**

- 1) Se procedió a la detección por ecografía del nódulo o por estereotaxia cuando se trató de microcalcificaciones no visibles por ecografía. Se inyectó radiofármaco ( 4 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ - nanocoloide (Nanocoll® ) en 0.4 mL. Se administró el radiofármaco intratumoral y en ocasiones se administraron pequeñas dosis de refuerzo a nivel intra/subdérmico.
- 2) Se realizaron registros gammagráficos a las 2 h post-inyección en proyección anterior y oblicua-anterior (30°)(Figura 24).

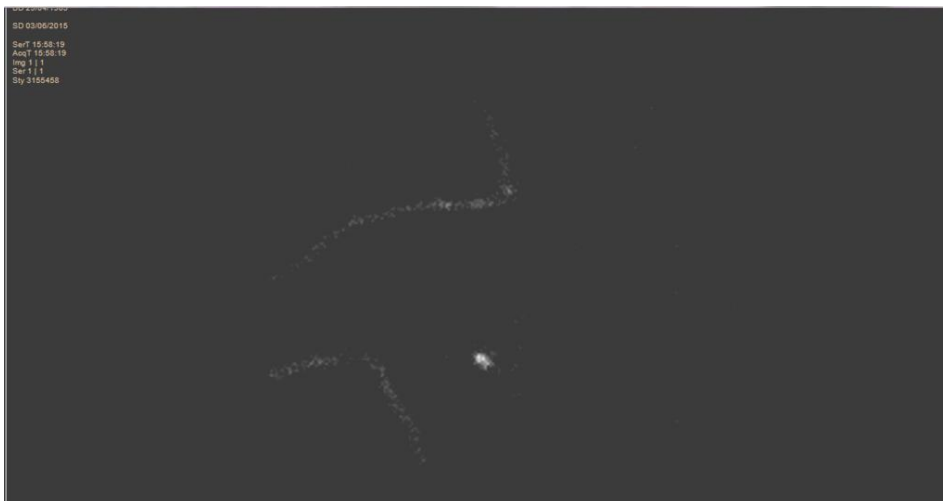


Figura 24. Linfogammagrafía previa a la cirugía para localización del ganglio centinela

3) Se registró si se detectaba drenaje a la región ganglionar de la cadena mamaria interna.

4) Se informó acerca de si existían uno o varios focos de actividad en región ganglionar axilar identificados como ganglios centinela y en qué nivel se encontraban (nivel I, II ó III).

5) Se procedió al marcaje cutáneo mediante tinta indeleble del o de los ganglios centinela.

#### 4.3.3 Procedimiento quirúrgico

1) Independientemente del tipo de intervención indicada (mastectomía o CC) se procedió a la detección intraoperatoria del ganglio centinela.

2) Se localizó la zona de mayor contaje sobre el marcaje previo con tinta indeleble.

3) Se procedió a incisión axilar y detección del ganglio o ganglios centinela que presentaron actividad mediante la sonda gammagráfica (Sonda Navigator

GPS®). Se detectó de nuevo la presencia de actividad una vez extraído el ganglio (“ex vivo”).

4) El o los ganglios centinela fueron trasladados al Servicio de Anatomía Patológica donde se procedió a su análisis intraoperatorio mediante impronta citológica y con posterioridad por OSNA. Para ello primero se seccionó el GC para evaluar la impronta. La totalidad del ganglio se incluyó para OSNA.

5) Se calculó y se registró el tiempo en minutos entre la extracción de los ganglios y el informe de la impronta citológica y a su vez entre la extracción y el informe del OSNA.

6) Cuando el resultado de la impronta fue negativo se esperó al resultado del OSNA. En el caso de resultado negativo, células tumorales aisladas o micrometástasis, no se realizó LA. En el caso de presencia de macrometástasis se realizó LA.

7) Cuando el resultado de la impronta fue positivo, se esperó el resultado de OSNA y si confirmó la positividad se realizó LA, según el siguiente esquema (Figura 25).

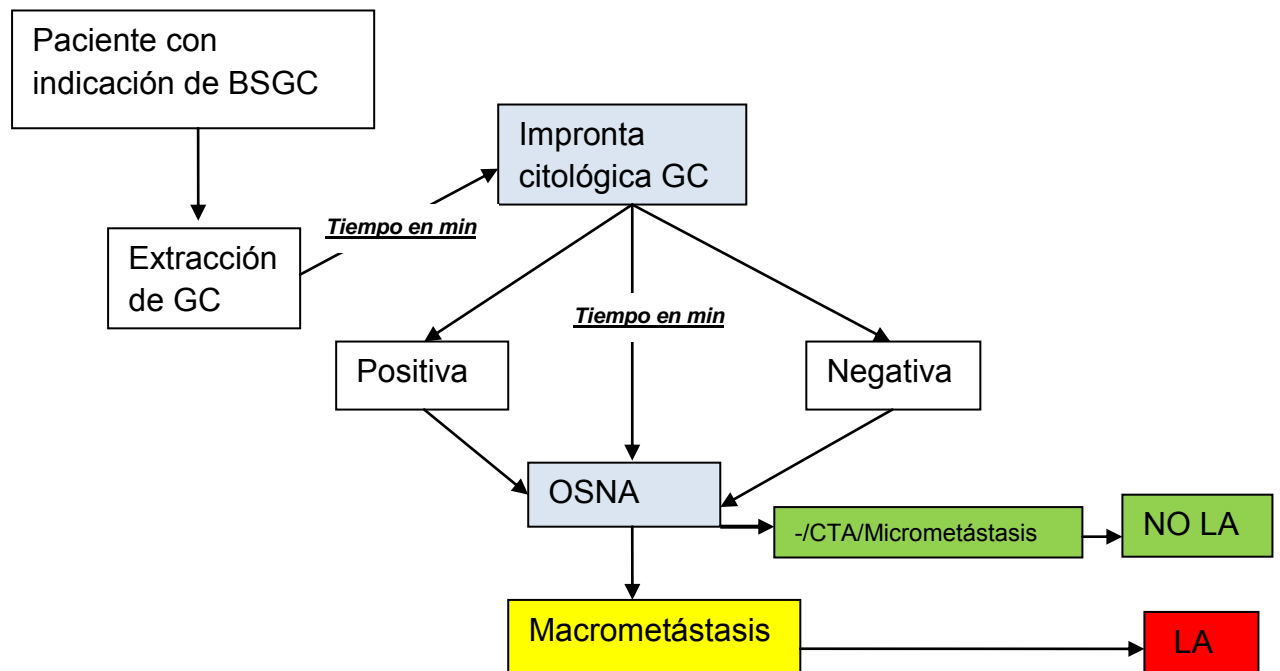


Figura 25. Esquema del procedimiento quirúrgico

#### 4.3.4 Diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela

##### Impronta citológica

1) El o los ganglios centinelas derivados de la intervención quirúrgica se fueron recibidos en el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

2) Los GC fueron seccionados a intervalos de 2 mm con la ayuda de pinzas y bisturí. Se realizaron improntas de todas las secciones del ganglio, dependiendo del tamaño de éste, obteniendo tantos frotis como secciones se hubo realizado. Se dejaron secar al aire. Una vez realizadas las improntas se incluyó el ganglio para OSNA. Se obtuvieron entre 2 y 8 frotis dependiendo del tamaño del ganglio y de los cortes (Figura 26).

Los frotis fueron teñidos con tinción de May-Grünwald-Giemsa (MGG) y se observaron con microscopía óptica.

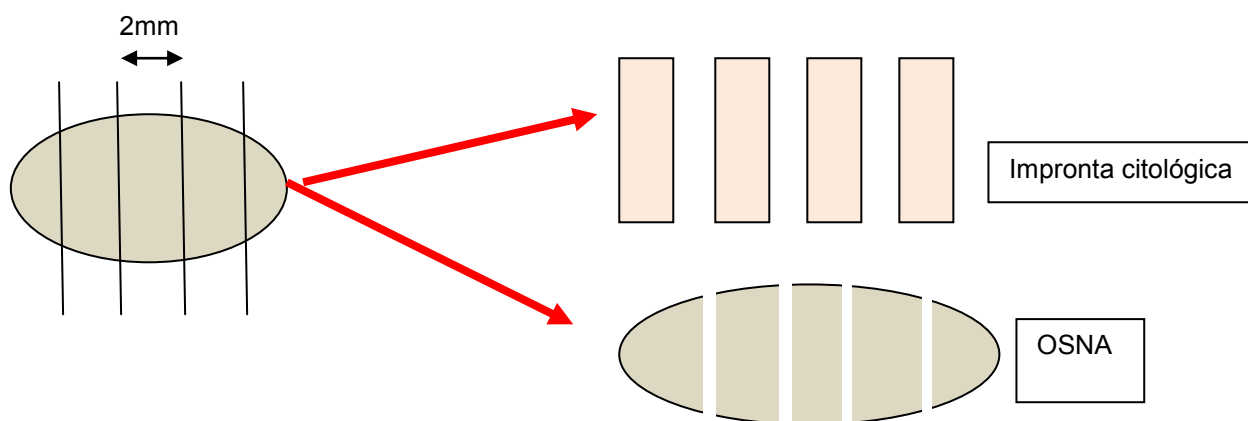


Figura 26. Secciones a intervalos de 2 mm para realización de la impronta

3) Los diagnósticos peroperatorios obtenidos mediante la impronta citológica se dividieron cualitativamente en presencia o ausencia de metástasis. En algunas ocasiones el diagnóstico por impronta no fue valorable por la presencia de

artefactos como la excesiva cauterización del ganglio debido al uso del bisturí eléctrico. En algunas ocasiones también se detectaron grupos de células atípicas de difícil filiación.

4) El tiempo utilizado para la sección e impronta del ganglio antes de la inclusión del ganglio para la técnica OSNA fue anotado.

5) Al finalizar el diagnóstico intraoperatorio por impronta se informó vía telefónica al cirujano del resultado y se anotó la hora de la llamada.

### **Técnica OSNA**

1) La totalidad del ganglio centinela, tras la preparación de la impronta se homogeneizó con el tampón de lisado LYNORHAG (Sysmex Corp., Hyogo, Japón). El RNA mensajero de CK19 en cada lisado se amplificó utilizando LYNOAMP (Sysmex Corp.) y luego una muestra de 2 ml de cada lisado se sometió a una reacción de RT-LAMP. El número de copias de CK19 ARNm se detectó midiendo el tiempo de subida basado en una curva estándar utilizando una RD-100i® (Sysmex Corp.).

2) El GC se evaluó como OSNA-negativo cuando se detectaban menos de 250 copias por ml y como OSNA-positivo cuando se detectaban más de 250 copias por ml. Si el número de copias CK19 ARNm era menor a 100 copias por ml de lisado, el resultado era designado como negativo (pN0) Si el número estaba entre 100 y 250 copias por ml de lisado se designó como células tumorales aisladas (CTA). Si el número de copias estaba entre 250 y 5.000 copias por ml de lisado se designó como micrometástasis. Cuando se obtuvieron más de 5.000 copias por ml de lisado se designó como macrometástasis [104].

7) Al finalizar el diagnóstico intraoperatorio por OSNA se informó vía telefónica al cirujano del resultado y se anotó la hora de la llamada.

## 4.4 Recogida de datos

Se recogieron los datos prospectivamente en una base de datos Access con las siguientes variables (**Anexo 9.3, hoja de recogida de datos**).

### Variables de la paciente:

- Edad de la paciente
- Estatus menopáusico: SI/NO

### Variables del tumor

- Estadio clínico-radiológico: Se clasificó según el sistema TNM por el tamaño máximo medido por ecografía o por RMN en aquellas pacientes en las que se le había realizado.
- Tipo histológico.
- Grado histológico (en aquellos tipos histológicos que permitieron gradación).
- Multifocalidad/Multicentricidad.
- Receptores de Estrógenos.
- Receptores de progesterona:
  - Positivos
  - Negativos<20%
- HER-2 : Positivo/Negativo/"Borderline"( en este caso se realizó FISH).
- Invasión linfovascular.
- Invasión perineural.
- Ki-67, en aquellos casos en los que se había solicitado.
- Clasificación biológica: se clasificaron en los diferentes subtipos moleculares según los siguientes criterios inmunohistoquímicos:
  - Luminal A like: Receptores de estrógenos positivos, Receptores de progesterona > 20 % y/o Ki-67 < 15 %.

- Luminal B like: Receptores de estrógenos positivos, Receptores de progesterona < 20 % y/o Ki-67 > 15 %.
- Luminal B HER-2 positivos like: Receptores de estrógenos positivos, Receptores de progesterona > 20 % y/o Ki-67 < 15 % con presencia de HER-2 ++ ó +++ y confirmado por FISH.
- HER-2 positivos like: Receptores de estrógenos y progesterona negativos, con presencia de HER-2 ++ ó +++ y confirmado por FISH.
- Triples negativos like: Receptores de estrógenos y progesterona negativos, y HER -2 negativos.

### Variables de la cirugía

-Cirugía conservadora/mastectomía.

-Número de ganglios centinela extraídos.

-Resultado de la impronta citológica (GC1, GC2 , GC3):

- Positivo
- Negativo

-Resultado de OSNA (GC1,GC2,GC3):

- Negativo
- Células tumorales aisladas
- Micrometástasis
- Macrometástasis

-Tiempo transcurrido desde extracción GC hasta resultado impronta.

-Tiempo transcurrido desde extracción GC hasta resultado OSNA.

-Número de copias mRNA CK19.

-Linfadenectomía axilar: SÍ/NO.

### Variables resultado definitivo anatomía patológica

- Tamaño tumoral patológico
- Resultado linfadenectomía axilar: positivo/negativo
- Número de ganglios no centinela extraídos
- Número de ganglios no centinela positivos
- Linfadenectomía en 2º tiempo quirúrgico
- Tiempo segunda IQ

### 4.5 Aspectos éticos

No planteó ningún conflicto desde el punto de vista ético ya que al tratarse de un estudio puramente observacional, comparó dos técnicas intraoperatorias, pero no alteró el protocolo de tratamiento quirúrgico del cáncer de mama .

Se contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

No presentó ningún conflicto de intereses.

### 4.6 Análisis de datos

1) Para definir las **características de las pacientes y la descripción de los resultados** se realizó un análisis descriptivo y de validación de la base de datos.

Los estadísticos descriptivos utilizados fueron:

- Variables cuantitativas: media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo.
- Variables cualitativas: tablas de frecuencias absolutas y relativas.



Los análisis se han completado con gráficos de cajas o barras según el caso.

2) Se estudió **la precisión diagnóstica** mediante la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y la Eficacia diagnóstica (ED, conocida por su terminología en inglés como “Accuracy”) para la impronta citológica utilizando como estándar de referencia el método OSNA.

Definimos cada uno de los conceptos:

- **Especificidad:** es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano. Es decir la probabilidad de que para un individuo sano (OSNA no macrometástasis), la prueba sea negativa (Impronta negativa). Se calcula como:

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

- **Sensibilidad:** es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo. Es decir la probabilidad de que para un individuo enfermo (OSNA con macrometástasis), la prueba sea positiva (Impronta positiva). Se calcula como:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

- **Valor predictivo positivo (VPP):** es la probabilidad que un individuo tenga la enfermedad (OSNA con macrometástasis) si el resultado de la prueba es positivo (Impronta positiva). Se calcula como:

$$\text{VPP} = \frac{VP}{VP + FP}$$

- **Valor predictivo negativo (VPN):** es la probabilidad que individuo esté sano (OSNA no macrometástasis) si el resultado de la prueba es negativo (Impronta negativa). Se calcula como:

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

- **Eficacia diagnóstica (ED):** es la proporción de resultados verdaderos del total de resultados de la prueba. Se calcula como:

$$ED = \frac{VN + VP}{VN + FN + VP + FP}$$

Además se presentó la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). En esta gráfica se representan las parejas (1-especificidad, sensibilidad) obtenidos al considerar todos los posibles puntos de corte de la prueba. La curva nos proporciona una representación global de la exactitud diagnóstica, es decir, que la prueba diagnóstica mide lo que quiere medir.

Si la prueba no permitiera discriminar entre grupos, la curva ROC sería la diagonal que une los vértices inferior izquierda y superior derecho. La exactitud diagnóstica aumenta a medida que la curva se desplaza desde la diagonal hacia el vértice superior izquierdo. Si la discriminación fuese perfecta (100% sensibilidad y 100% especificidad) pasaría por este punto. Es decir, mayor exactitud diagnóstica de una prueba se traduce en un desplazamiento “hacia arriba y a la izquierda” de la curva ROC. Esto sugiere que el área bajo la curva ROC (AUC) se puede utilizar como índice para medir la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de 1 y mínima de 0.5 (el área que está por debajo de la línea diagonal).

Se consideró que un valor entre 0,5 y 0,6 correspondería a un test diagnóstico malo, entre 0,6 y 0,75 regular, entre 0,75 y 0,9 bueno, entre 0,9 y 0,97 muy bueno y entre 0,97 y 1 excelente.

Dado que para evaluar la precisión diagnóstica de la impronta hemos de medir la capacidad de ésta para clasificar como enfermos a las pacientes positivas y como no enfermas a las pacientes negativas, además de no considerar los resultados no concluyentes de la impronta y los errores técnicos, tuvimos que agrupar los resultados de OSNA (Negativo, células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis) en macrometástasis y no macrometástasis para que resultara una variable con respuesta dicotómica .

Como hemos comentado en la introducción, y como reflejan los estudios AATRM 048/13/2000 e IBCSG 23-01 queda claro , en pacientes con afectación del GC por micrometástasis y por células tumorales aisladas no es necesario realizar una linfadenectomía axilar sin perjuicio de la supervivencia [109-110].

3) Para realizar el **análisis comparativo de costes** se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos :

### **A. Análisis comparativo de coste del tiempo quirúrgico**

#### **A.1 Diferencia en el tiempo de liberación del informe de la impronta respecto a OSNA**

Se calculó la diferencia entre el tiempo global de liberación del informe mediante el método OSNA y el tiempo global de liberación del informe mediante la impronta citológica (incluido su tiempo de preparación).

#### **A.2 Cálculo de tiempo quirúrgico imputado a LA diferida**

Se calculó tiempo empleado para realizar la LA en un segundo tiempo derivada de la obtención de un falso negativo de la impronta.

Se calculó la diferencia de tiempo y se midieron los resultados en minutos totales, por año y por paciente y su conversión en sesiones quirúrgicas.

$$A = \frac{[(\text{Tiempo OSNA}) - (\text{Tiempo impronta} + \text{preparación})]}{\text{Tiempo LA 2º tiempo}} \quad [A.1]$$

$$\text{Total tiempo quirúrgico [A]} \quad [A.2]$$

## **B. Análisis comparativo de costes económicos**

### **B.1 Coste económico de tiempo quirúrgico:**

Se multiplicó el global de tiempo quirúrgico empleado por el precio de minuto /quirófano en euros (€).

$$[\text{Total tiempo quirúrgico}] \times \text{precio/min quirófano} = \text{€}$$

Se calculó el coste total, por año y por paciente

### **B.2 Coste económico de la técnica de diagnóstico intraoperatorio**

Se calculó la diferencia entre el resultado del precio en € de multiplicar el número de ganglios por el precio de OSNA y del precio en € de multiplicar el número de ganglios por el precio de la impronta y la histología (en el caso de no realizar OSNA el análisis definitivo se debe hacer por histología e IHQ).

$$[\text{Nº ganglios} \times \text{precio OSNA}] - [\text{Nº ganglios} \times \text{precio Histología} + \text{IHQ}] = \text{€}$$

Se calculó el coste total, por año y por paciente.

### **B.3 Coste económico del ingreso de la linfadenectomía en 2º tiempo**

Se calculó la diferencia entre la estancia hospitalaria de las linfadenectomías realizadas en un 2º tiempo quirúrgico y la estancia de las linfadenectomías en el mismo tiempo quirúrgico en días. La diferencia se multiplicó por los casos de falsos negativos y por el precio/día de ingreso .

$$[(\text{Estancia LA 2º tiempo})-(\text{estancia LA 1º tiempo})] \times \text{FN} \times \text{precio/día} = \text{€}$$

Se realizó el **análisis final comparativo de costes económicos** según la siguiente tabla (Tabla 13):

<b>B.1 Coste económico de tiempo quirúrgico(€)</b>
<b>+</b>
<b>B.2 Coste económico de la técnica de diagnóstico intraoperatorio (€)</b>
<b>-</b>
<b>B.3 Coste económico del ingreso de la linfadenectomía en 2º tiempo (€)</b>
<b>=</b>
<b>TOTAL ANÁLISIS COMPARATIVO DE COSTES ECONÓMICOS [(B.1+B.2)]-B.3 (€)</b>

Tabla 13.Método del análisis final comparativo de costes

Se calculó el coste total, por año y por paciente.

4) Para la **inferencia estadística** (comparación de los grupos) se utilizó:

-Para variables cuantitativas: prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si la variable cuantitativa a analizar siguió una distribución Normal en cada uno de los grupos definidos por el resultado de la prueba:

- Si la variable siguió una distribución Normal y se compararon dos grupos, se realizó la prueba paramétrica t-test de comparación de medias.
- Si la variable siguió una distribución Normal y se compararon más de dos grupos, se realizó la prueba paramétrica ANOVA de comparación de medias.
- Si la variable NO siguió una distribución Normal y se compararon dos grupos, se realizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon de comparación de medianas.
- Si la variable NO siguió una distribución Normal y se compararon más de dos grupos, se realizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis de comparación de medianas.

-Para variables cualitativas: se realizó la prueba chi-cuadrado para determinar si la distribución de las variables de interés fue diferente según el resultado de la prueba.

La comparación de los grupos se realizó mediante los intervalos de confianza del AUC, de manera que si estos intervalos se solapaban, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Para las pruebas estadísticas se fijó el nivel de significación en el 5%.

La validación de datos se ha realizado mediante el software SAS v9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

## 5. RESULTADOS





## 5.1 Características de las pacientes

Se recogieron de forma prospectiva los resultados de 244 pacientes desde Marzo de 2011 a Mayo de 2015 a las que se realizó BSGC. Fueron consecutivamente incluidas en el estudio tras la decisión en comité de realizar biopsia selectiva del ganglio centinela, tras reunir los criterios de inclusión:

-Carcinomas infiltrantes T1 y T2.

- En aquellos casos en los que por mamografía y ecografía fueron menores de 5 cm (T1 y T2) pero por RMN superaban en menos de 1 cm los 5 cm (discordancia radiológica), también fueron incluidos (T3).

-Axila clínica, ecográfica y patológicamente (si procedía biopsia, por PAAF o BAG) negativa.

-Carcinoma intraductal con:

a. Indicación de mastectomía.

b. Alto riesgo para microinfiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios :

- Diámetro  $\geq$  3cm
- Palpable
- Alto grado nuclear
- Comedonecrosis

-Disponibilidad para realizar diagnóstico intraoperatorio de GC mediante impronta citológica y mediante OSNA (positividad en la BAG diagnóstica para CK19).

Las características de las pacientes incluidas fueron las siguientes (Tabla 14):

<b>N(244)</b>	
<b>Edad (años)</b>	
<b>Media (min-máx)</b>	59,76 (32-87)
<b>Menopausia</b>	
<b>Postmenopáusicas</b>	176 (72,13%)
<b>Premenopáusicas</b>	68 (27,87%)
<b>Tamaño tumoral (Clínico-radiológico)</b>	
<b>Tis</b>	8 (3,28%)
<b>T1</b>	148 (60,65%)
	T1mic 3 (1,23%)
	T1a 1 (0,41%)
	T1b 20 (8,20%)
	T1c 124 (50,82%)
<b>T2</b>	85 (34,84%)
<b>T3*</b>	3 (1,23%)
<b>Tamaño Tumoral (patológico)</b>	
<b>Tis</b>	2 (0,82%)
<b>T1</b>	147 (60,24%)
	T1mic 4 (1,64%)
	T1a 5 (2,05%)
	T1b 25 (10,25%)
	T1c 113 (46,31%)
<b>T2</b>	89 (36,48%)
<b>T3*</b>	6 (2,46%)
<b>Tipo histológico</b>	
<b>Carcinoma ductal in situ</b>	2 (0,82%)
<b>Carcinoma ductal infiltrante</b>	198 (81,5%)
<b>Carcinoma lobulillar infiltrante</b>	26 (10,66%)
<b>Carcinoma mucinoso</b>	5 (2,05%)
<b>Mixto (CDI+CLI)</b>	7 (2,86%)
<b>Otros</b>	6 (3,28%)
<b>Grado histológico</b>	
<b>Grado I</b>	30 (12,29%)
<b>Grado II</b>	132 (54,09%)
<b>Grado III</b>	48 (19,67%)
<b>No evaluado**</b>	34 (13,93%)

<b>Multifocalidad/Multicentricidad</b>			
<b>Unifocal</b>	206 (84,43%)		
<b>Multifocal</b>	36 (14,75%)		
<b>Multicéntrico</b>	2 (0,82%)		
<b>Receptores hormonales</b>			
<b>Positivos</b>	218 (89,34%)		
		RE+RP+	178(72,95%)
		RE+RP-	39(15,98%)
		RE-RP+	1(0,40%)
<b>Negativos</b>	26 (10,65%)		
<b>HER-2</b>			
<b>Negativos</b>	222 (91,36%)		
<b>Positivos</b>	17 (7%)		
<b>Borderline</b>	2 (0.82%)		
<b>No realizado</b>	4 (1,63%)		
<b>Ki-67</b>	<b>Media (rango)</b>	23,71 (2-90)	
<b>&lt;15%</b>	58 (23,77%)		
<b>&gt;15%</b>	136 (55,73%)		
<b>No realizados</b>	50 (20,49%)		
<b>Invasión linfovascular (IVL)</b>			
<b>Ausente</b>	217 (88,93%)		
<b>Presente</b>	27 (11,07%)		
<b>Invasión perineural (IPN)</b>			
<b>Ausente</b>	215 (88,11%)		
<b>Presente</b>	29 (11,89%)		
<b>IVL y/o IPN</b>			
<b>Ausente</b>	191 (78,28%)		
<b>Presente</b>	53 (21,72 %)		
<b>Perfil molecular</b>			
<b>Luminal A</b>	81 (33,19%)		
<b>Luminal B</b>	135 (55,32%)	No HER-2	128(52,45%)
		HER-2	7(2,86%)
<b>HER-2</b>	9 (3,68%)		
<b>Triple negativo</b>	15 (6,14%)		
<b>No clasificable***</b>	4 (1,63%)		

Tabla 14. Características de las pacientes

\* Aquellos casos en los que por mamografía y ecografía fueron menores de 5 cm(T1 yT2) pero por RMN superaban en menos de 1 cm los 5 cm, también fueron incluidos.\*\*CLI y CDIS\*\*\*No se pudieron clasificar por desconocer IHQ y/o HER-2 y/o Ki-67.

## 5.2 Resultados de la cirugía mamaria

De las 244 pacientes, a 215 se le realizó cirugía conservadora (88,11%) y a 39 se le realizó mastectomía (11,89%)(Figura 27).

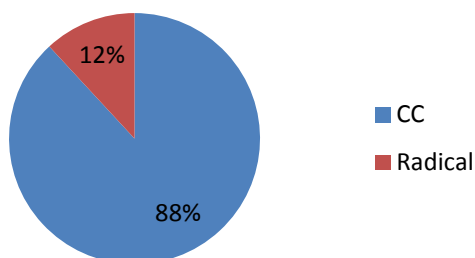


Figura 27. Tipo de cirugía de la mama

Respecto al cambio de tamaño tumoral clínico-radiológico comparado con el patológico se muestran en la tabla 14 y 15, la frecuencia y los casos en los que se infraestadificó y sobreestadificó, respectivamente.

ESTADIO RADIOLÓGICO	CLINICO-		ESTADIO PATOLÓGICO	
		%		%
Tis	8	3.28	2	0.82
T1mic	3	1.23	4	1.64
T1a	1	0.41	5	2.05
T1b	20	8.20	25	10.25
T1c	124	50.82	113	46.31
T2	85	34.84	89	36.48
T3	3	1.23	6	2.46

Tabla 15. Cambio de frecuencia de los distintos tamaños tumorales (T)

8	Tis	2 Tis	
		2 T1 mic	En 6 casos infraestadificado
		2 T1b	
		1 T1c	
		1 T3	
3	T1mic	1 T1 mic	
		1 T1b	
		1 T3	
1	T1a	1 T1b	En 1 caso infraestadificado
20	T1b	1 T1mic	En 2 casos sobrestadificado
		1 T1 a	
		8 T1b	
		10 T1c	En 10 casos infraestadificado
124	T1c	4 T1a	En 16 casos sobrestadificado
		12 T1b	
		85 T1c	
		21 T2	En 23 casos infraestadificado
		2 T3	
85	T2	1 T1b	En 18 casos sobrestadificado
		17 T1c	
		67 T2	
			En ningún caso infraestadificado
3	T3	1 T2	En 1 caso sobrestadificado
		2 T3	
			En ningún caso infraestadificado

Tabla 16. Infraestadificación y sobrestadificación del tamaño tumoral (T)

### 5.3 Resultado del diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela

Se extrajeron un total de 310 ganglios en las 244 pacientes, con una media de 1,27 ganglios por paciente. En un 75,41% de las pacientes se extrajo un solo ganglio, en un 22,13 % se extrajeron 2 ganglios y en un 2,46 % se extrajeron 3 ganglios (Figura 28).

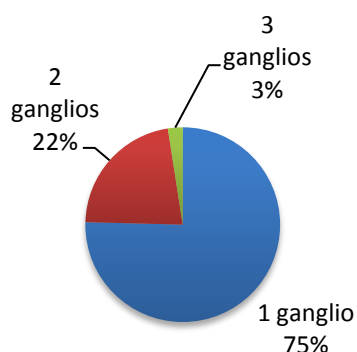


Figura 28. Número de ganglios extraídos

El resultado de los 310 ganglios analizados por impronta fue el siguiente (Figura 29):

- 275 Negativos
- 22 Positivos
- 1 Micrometástasis
- 7 Grupo celular atípico
- 5 No valorables (por cauterización con bisturí eléctrico)

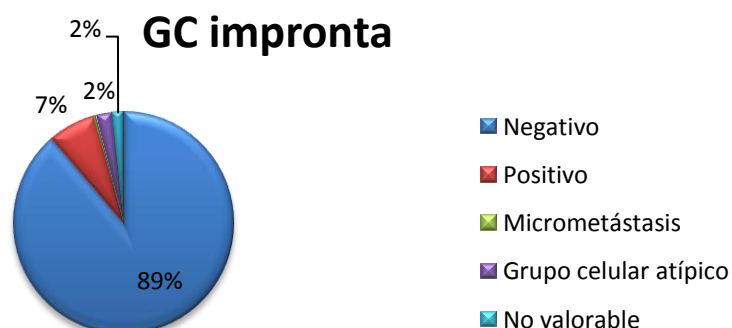


Figura 29. Resultado de los GC analizados por impronta

El resultado de los 310 ganglios analizados por OSNA fue el siguiente (Figura 30):

- 199 Negativos
- 36 Macrometástasis
- 59 Micrometástasis
- 15 Células tumorales aisladas

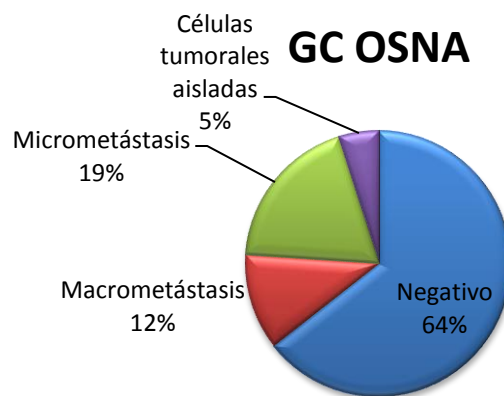


Figura 30. Resultado de los GC analizados por OSNA

En el análisis por impronta sólo apareció un ganglio con micrometástasis frente al 19% cuando el análisis se realizó por el método OSNA.

En el análisis por el método OSNA se detectaron células tumorales aisladas en un 5% de los ganglios analizados mientras que no se detectó ninguna mediante el diagnóstico por impronta.

**La proporción de macrometástasis observada en los ganglios analizados por OSNA fue del 12% frente al 7% de ganglios positivos por impronta (Figuras 29, 30 y 31).**

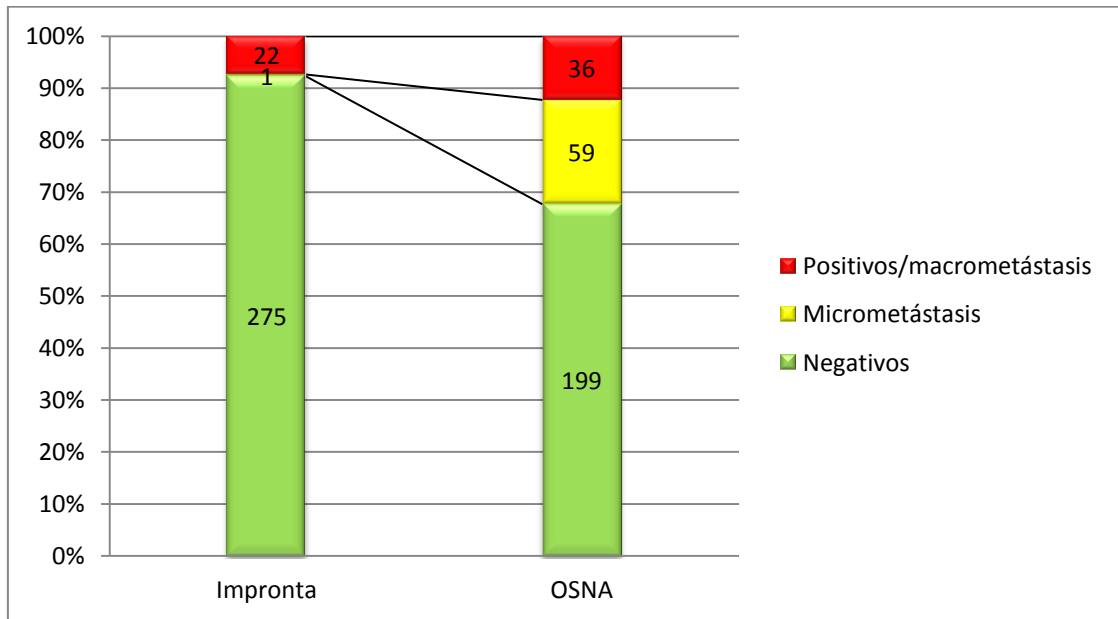


Figura 31. Comparación resultados ganglios analizados por Impronta frente a OSNA



## 5.4 Resultado del análisis de precisión diagnóstica de la impronta citológica

El resultado global del análisis realizado por paciente fue el siguiente (Tabla 17)

	OSNA NEGATIVO	CTA	MICROMETÁSTASIS	MACROMETÁSTASIS
IMPRONTA NEGATIVA	146	12	45	9
IMPRONTA POSITIVA	0	0	1	21
GRUPO CELULAR ATÍPICO	1	0	2	3
NO VALORABLE	3	0	0	1

Tabla 17. Resultado global del análisis intraoperatorio de GC por paciente

- Hay que destacar que en el análisis por impronta encontramos 10 ganglios con resultado indeterminado:
  - Entre los 6 ganglios con resultado de grupo celular atípico por impronta observamos 3 macrometástasis ,2 micrometástasis y un ganglio negativo por el método OSNA.
  - Entre los 4 ganglios en los que encontramos que el análisis por impronta fue no valorable, observamos 3 ganglios negativos y un ganglio con macrometástasis por el método OSNA. La causa de no poder valorar la impronta fue la imposibilidad de realizar un diagnóstico por la cauterización del tejido.
- También se excluye un ganglio analizado por impronta con resultado positivo que en OSNA resultó micrometástasis. Ante la posibilidad de

encontrarnos ante un falso positivo , se revisaron las preparaciones de la impronta, confirmándose la presencia de metástasis superior a 2 mm, por lo que se descarta esta posibilidad y queda excluido del estudio de precisión diagnóstica. La explicación se encuentra en que en la preparación de la impronta se realizó un rascado selectivo de la lesión metastásica ya que se observaba macroscópicamente. Este hecho provocó que la lesión fuera visible en la impronta pero que no quedara incluida en el ganglio restante para OSNA.

Obviamente este grupo queda excluido del análisis de precisión diagnóstica de la impronta ya que ofrece resultados no concluyentes.

Así pues para realizar el análisis de precisión hemos agrupado los resultados de OSNA en:

- No macrometástasis: incluyeron el resultado negativo, CTA y micrometástasis .Son aquellos resultados no tributarios de linfadenectomía axilar.
- Macrometástasis. Tributarios de linfadenectomía axilar.

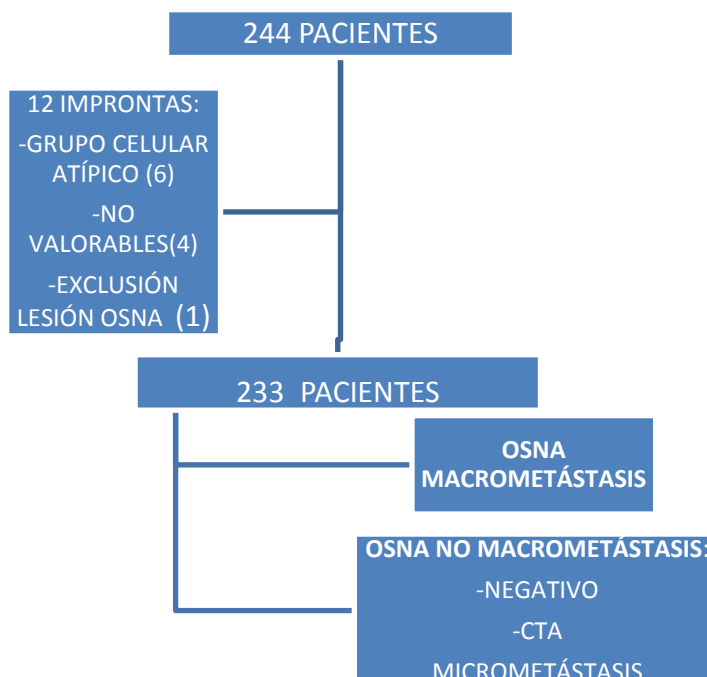


Figura 32. Selección de pacientes para análisis de precisión diagnóstica

Los resultados fueron los siguientes (tabla 18):

		RESULTADO OSNA		
		No macrometástasis (-)	Macrometástasis (+)	Total
RESULTADO IMPRONTA	Negativo	203	9	212
	Positivo	0	21	21
	Total	203	30	233

Tabla 18. Resultado final del análisis intraoperatorio por paciente eliminando los resultados no concluyentes por impronta y categorizando OSNA en macrometástasis y no macrometástasis

**En 9 pacientes observamos que el resultado de la impronta es negativa y el resultado por OSNA es de macrometástasis (Falsos negativos de la impronta). Se observó una tasa de falsos negativos de la impronta del 3,87%.**

**En 21 pacientes se observó presencia de metástasis en la impronta y macrometástasis por OSNA. Se observó una tasa de verdaderos positivos de la impronta del 100%.**

Los resultados de la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo y Eficacia diagnóstica(ED) fueron los siguientes (Tabla 19):

N=233		95% Intervalos de confianza
<b>Sensibilidad</b>	<b>70,00%</b>	(53,60% -86,40%)
<b>Especificidad</b>	<b>100%</b>	
<b>VPP</b>	<b>100%</b>	
<b>VPN</b>	<b>95,75%</b>	(93,03% -98,47%)
<b>ED</b>	<b>96,14%</b>	(93,67% -98,61%)

Tabla 19. Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN y ED

1) **Sensibilidad:** En un **70 %** de las pacientes con macrometástasis en OSNA la impronta fue positiva.

2) **Especificidad:** En un **100 %** de las pacientes sin macrometástasis en OSNA la impronta fue negativa.

3) **Valor predictivo negativo:** La probabilidad de que el ganglio fuera negativo, tuviera micrometástasis o CTA por OSNA (en los resultados en que no debemos efectuar linfadenectomía axilar), fue del **95,75% si el resultado de la impronta era negativa.**

4) **Valor predictivo positivo:** La probabilidad de que el ganglio presentara macrometástasis por OSNA fue del **100%** si el resultado de la impronta era positiva.

5) **La eficacia diagnóstica de la impronta citológica en el diagnóstico intraoperatorio del GC fue del 96,14%.**

**El AUC (área bajo la curva) fue de 0.85 con un intervalo de confianza del 95% (0.76-0.93)(Tabla 20 y figura 32)**

ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.85	0.0425	0.7666 0.9334	0.7000	1.0000	0.1577	

Tabla 20. Curva ROC

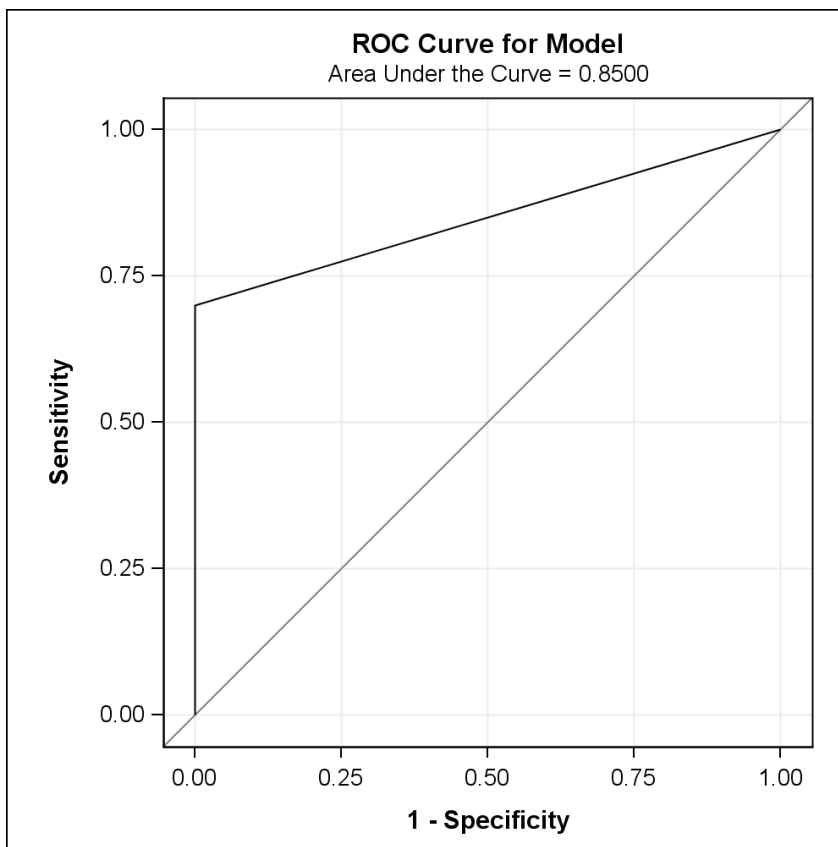


Figura 33. Curva ROC Impronta-OSNA

## 5.5 Resultado de la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y ED de la impronta según variables clínicopatológicas

Se analizó si los resultados obtenidos para la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y eficacia diagnóstica, presentaban alguna diferencia estadísticamente significativa en las diferentes variables clínicopatológicas analizadas en el estudio.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla (Tabla 21)

		S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ED (%)	AUC(IC)	
<b>MENOPAUSIA</b>	SI	73,68	100	100	96,75	97,02	<b>0,86</b> <b>(0,76-0,97)</b>	NO d.s.
	NO	63,64	100	100	93,10	93,85	<b>0,81</b> <b>(0,66-0,96)</b>	
<b>TAMAÑO TUMORAL (Patológico)</b>	Tis	100	100	100	100	100	<b>1</b>	NO d.s.
	T1	50	100	100	94,85	95,10	<b>0,75</b> <b>(0,61-0,88)</b>	
	T2	85,71	100	100	97,01	97,47	<b>0,92</b> <b>(0,83-1)</b>	
	T3	100	100	100	100	100	<b>1</b>	
<b>TIPO HISTOLÓGICO *</b>	CDI	69,57	100	100	95,95	96,30	<b>0,84(0,75-0,94)</b>	NO d.s.
	CLI	75	100	100	95,45	96	<b>0,87 (0,63-1)</b>	
	OTROS	66,67	100	100	93,33	94,12	<b>0,83(0,50-1)</b>	
<b>MULTIFOCAL/ MULTICENTRICO**</b>	UNIFOCAL	69,57	100	100	96,15	96,46	<b>0,84</b> <b>(0,75-0,94)</b>	NO d.s.
	MULTIFOC.	71,43	100	100	92,86	93,94	<b>0,85</b> <b>(0,67-1)</b>	
<b>PERFIL IHQ</b>	RH+, HER-2 -	73,91	100	100	95,83	96,27	<b>0,86</b> <b>(0,77-0,96)</b>	NO d.s.
	RE+RP- ,HER-2 -	50	100	100	97,14	97,22	<b>0,75</b> <b>(0,26-1)</b>	
	TRIPLE NEGATIVO	50	100	100	93,33	93,75	<b>0,75</b> <b>(0,26-1)</b>	
	HER-2 +	50	100	100	92,86	93,33	<b>0,75(0,26-1)</b>	

<b>Ki-67</b>	<15%	55,56	100	100	91,84	92,59	<b>0,77</b> <b>(0,60-0,94)</b>	NO d.s.
	>15%	76,92	100	100	97,50	97,69	<b>0,88</b> <b>(0,76-0,99)</b>	
<b>Invasión linfovascular (IVL)</b>	Ausente	69,23	100	100	95,79	96,15	<b>0,84</b> <b>(0,75-0,93)</b>	NO d.s.
	Presente	75	100	100	95,45	96	<b>0,87</b> <b>(0,63-1)</b>	
<b>Invasión perineural (IPN)</b>	Ausente	73,91	100	100	96,79	97,06	<b>0,86</b> <b>(0,77-0,96)</b>	NO d.s.
	Presente	57,14	100	100	88	89,66	<b>0,78</b> <b>(0,58-0,98)</b>	
<b>IVL y/o IPN</b>	Ausente	71,43	100	100	96,41	96,70	<b>0,85</b> <b>(0,75-0,95)</b>	NO d.s.
	Presente	66,67	100	100	93,33	94,12	<b>0,83</b> <b>(0,67-0,99)</b>	

Tabla 21. Sensibilidad(S), Especificidad (E), Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN y Eficacia diagnóstica (ED) analizada por variables clínicopatológicas

\* Solo hay dos casos de CDIS y en ambos el resultado de la impronta es negativo y el resultado del OSNA es no macrometástasis. Los tumores clasificados como otros comprendieron un carcinoma tubular, tres carcinomas papilares, un carcinoma medular y un carcinosarcoma \*\* Hay dos casos de multicéntrico, y en ambos el resultado de la impronta es negativo y el resultado del OSNA es no macrometástasis.

**Aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables clínicopatológicas, la tendencia de la sensibilidad y el VPN fue a ser superior en:**

-En mujeres **menopáusicas** que en premenopáusicas.

-En tumores **T2** que en T1.

-En tumores **hormonosensibles** que en tumores luminal B-like, triple negativos y HER-2.

-En tumores con **Ki-67 > 15%** que en tumores con ki-67<15%.

## 5.6 Análisis bivariado según el resultado del GC

Se realizó un análisis bivariado respecto del resultado del GC, para comprobar si existían diferencias en las variables clínicopatológicas analizadas según si el resultado de OSNA presentó o no macrometástasis (Tabla 22).

	<b>NO macrometástasis (N=210)</b>	<b>MACROMETÁSTASIS (N=34)</b>	
<b>EDAD (rango)</b>	59,71(38-81)	59,76 (32-87)	NO d.s
	<b>%</b>	<b>%</b>	
<b>Menopausia %</b>			
Sí	73,33	64,70	NO d.s.
No	26,66	35,29	
<b>Tamaño tumoral(clínico- radiológico) %</b>			
Tis	3,33	2,94	
T1	62,85	47,05	
T1 mic	1,42	-	
T1a	0,47	-	NO d.s
T1b	8,57	5,88	
T1c	52,38	41,17	
T2	32,85	47,05	
T3	0,95	2,94	



<b>Tamaño tumoral(patológico) %</b>			
Tis	0,95	-	<b>p&lt;0.05</b>
T1	63,33	41,17	
T1mic	1,90	-	
T1a	4,99	-	
T1b	11,90	-	
T1c	47,14	41,17	
T2	34,28	50	
T3	1,42	8,82	
<b>Grado histológico %</b>			
No determinado	12,85	20,58	<b>No d.s</b>
Grado I	13,80	2,94	
Grado II	52,85	61,76	
Grado III	20,47	14,70	
<b>Tipo histológico%</b>			
CDIS	0,95	-	<b>NO d.s.</b>
CDI	82,38	73,52	
CLI	10	14,70	
Mucinoso	2,38	-	
Tubular	0,47	-	
Mixto (CDI+CLI)	2,85	2,94	
Papilar	0,95	2,94	
Carcinosarcoma	-	2,94	
Medular	-	2,94	

<b><u>Ki-67 %</u></b>			
No determinación	19,52	26,47	NO d.s.
<15%	22,38	41,17	
>=15%	58,09	66	
<b><u>Multifocalidad %</u></b>			
Unifocal	85,71	76,47	NO d.s.
Multifocales	13,33	23,52	
Multicéntrico	0,95	-	
<b><u>Perfil biológico%</u></b>			
Luminal A	32,37	42,42	NO d.s.
Luminal B no HER-2	54,59	45,45	
Luminal B HER-2 +	2,42	6,06	
Triple Negativo	6,28	6,06	
HER-2 +	4,35	-	
<b><u>Invasión linfovascular(IVL)%</u></b>			
Ausente	89,52	85,29	NO d.s.
Presente	10,48	14,71	
<b><u>Invasión perineural%</u></b>			
Ausente	89,52	79,41	NO d.s.
Presente	10,48	20,59	
<b><u>IVL y/o IPN%</u></b>			
Ausente	79.52	70.59	NO d.s.
Presente	20.48	29.41	

Tabla 22. Análisis bivariante según el resultado del GC: No macrometástasis / Macrometástasis

**Se observaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en el tamaño tumoral patológico (T) entre las pacientes que presentaron macrometástasis por OSNA y las que no presentaron macrometástasis. El tamaño tumoral fue superior en aquellas pacientes con macrometástasis en el GC .**

Entre las pacientes con macrometástasis en el GC, el 41,17 % presentaron tamaño tumoral patológico menor a 2 cm (T1) en contraste con el 50% que presentaron tamaño tumoral entre 2 y 5 cm (T2).

Sin embargo entre las pacientes sin afectación del GC o con afectación solamente por CTA o micrometástasis esta proporción se invirtió. En este subgrupo las pacientes con T1 representaron el 63,33% mientras que las pacientes con T2 fueron el 34,28%.

Para el resto de variables analizadas no hubo diferencias significativas.

**5.7 Resultados de las variables clínicopatológicas en los GC con macrometástasis según el resultado de la impronta: Comparación entre falsos negativos y verdaderos negativos. Comparación entre falsos negativos y verdaderos positivos**

1. En primer lugar se compararon las variables clínicopatológicas en aquellas pacientes con macrometástasis en el GC entre el subgrupo de falsos negativos y verdaderos negativos de la impronta (Tabla 23).

	FALSOS NEGATIVOS(N=9)	VERDADEROS NEGATIVOS (N=202)	
<b>EDAD (años) (x,rango)</b>	59,73(53-71)	60,29(32-87)	No d.s.(p>0.05)
<b>Menopausia (%)</b>			
<b>Sí</b>	55,55	73,26	No d.s.(p>0.05)
<b>No</b>	44,44	26,73	
<b>Tamaño tumoral(clínico-radiológico)%</b>			
Tis	0	3,46	No d.s.(p>0.05)
T1	55,55	63,36	
T1 mic	0	1,48	
T1a	0	0,49	
T1b	0	8,91	
T1c	55,55	52,47	
T2	44,44	32,17	
T3	0	0,99	

<b><u>GRADO %</u></b>			
No hay grado	22,22	13,36	No d.s.(p>0.05)
Grado I	11,11	13,86	
Grado II	55,55	53,96	
Grado III	11,11	18,81	
<b><u>TIPO HISTOLÓGICO%</u></b>			
CDIS	0	1,48	No d.s.(p>0.05)
CDI	77,77	81,68	
CLI	11,11	10,39	
Mucinoso	0	2,47	
Tubular	0	0,99	
Mixto (CDI+CLI)	0	2,47	
Papilar	0	0,99	
Carcinosarcoma	0	0	
Medular	11,11	0	
<b><u>Multifocalidad%</u></b>			
Unifocal	77,77	86,13	No d.s.(p>0.05)
Multifocales	22,22	12,87	
Multicéntrico	0	0,99	
<b><u>Perfil biológico%</u></b>			
Luminal A	44,44	32,17	No d.s.(p>0.05)
Luminal B no HER-2	33,33	54,45	
Luminal B HER-2 +	11,11	1,98	
HER-2 +	0	3,46	
Triple negativo	11,11	6,43	
No categorizable	0	1,48	

<b>Tamaño tumoral(patológico)%</b>			
Tis	0	0,99	No d.s.(p>0.05)
T1	55,55	63,86	
T1mic	0	1,98	
T1a	0	2,47	
T1b	0	11,38	
T1c	55,55	48,01	
T2	44,44	33,66	
T3	0	1,48	
<b>Ki-67 %</b>			No d.s.(p>0.05)
No determinación	22,22	19,52	
<15%	44,44	22,38	
>=15%	33,33	58,09	
<b>Cirugía</b>			No d.s.(p>0.05)
Conservadora	77,77	89,10	
Radical	22,22	10,89	
<b>IVL</b>			No d.s.(p>0.05)
ausente	88,88	89,60	
presente	11,11	10,39	
<b>IPN</b>			No d.s.(p>0.05)
ausente	66,66	89,10	
presente	33,33	10,89	
<b>IVLy/oIPN</b>			No d.s.(p>0.05)
Ausente	66,66	78,71	
Presente	33,33	21,28	

Tabla 23 .Análisis variables clínicopatológicas según si el resultado de la impronta es un falso negativo o un verdadero negativo.

No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables clínicopatológicas en pacientes con macrometástasis en el GC entre el subgrupo que presentó un falso negativo de la impronta y el subgrupo que presentó un verdadero negativo de la impronta respecto a OSNA.

2. En segundo lugar se compararon las variables clínicopatológicas en aquellas pacientes con macrometástasis en el GC entre el subgrupo de falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta (Tabla 24).

	FALSOS NEGATIVOS (N=9)	VERDADEROS POSITIVOS (N=21)	
<b>EDAD (años) (x,rango)</b>	59,73(53-71)	59,68(38-73)	No d.s (p>0.05)
<b>Menopausia%</b>			
Sí	55,55	66,66	
No	44,44	33,33	No d.s (p>0.05)
<b>Tamaño tumoral(clínico-radiológico)%</b>			
Tis	0	0	
T1	55,55	42,85	
T1 mic	0	0	No d.s (p>0.05)
T1a	0	0	
T1b	0	0	
T1c	55,55	42,85	
T2	44,44	42,85	
T3	0	14,28	

<b><u>GRADO %</u></b>			
No hay grado	22,22	19,04	No d.s (p>0.05)
Grado I	11,11	-	
Grado II	55,55	61,90	
Grado III	11	19,04	
<b><u>TIPO HISTOLÓGICO%</u></b>			
CDIS	0	0	No d.s (p>0.05)
CDI	77,77	76,19	
CLI	11,11	14,28	
Mucinoso	0	0	
Tubular	0	0	
Mixto (CDI+CLI)	0	4,76	
Papilar	0	0	
carcinosarcoma	0	4,76	
Medular	11,11	0	
<b><u>Multifocalidad%</u></b>			
Unifocal	77,77	76,19	No d.s (p>0.05)
Multifocales	22,22	23,8	
Multicéntrico	0	0	
<b><u>PERFIL biológico%</u></b>			
Luminal A	44,44	38,09	No d.s (p>0.05)
Luminal B no HER 2	33,33	47,61	
Luminal B HER-2 +	11,11	4,76	
HER-2 +	0	0	
Triple negativo	11,11	4,76	
No categorizable		4,76	



<b>Tamaño tumoral(patológico)%</b>			
Tis	0	0	
T1	55,55	42,85	
T1mic	0	0	
T1a	0	0	No d.s (p>0.05)
T1b	0	0	
T1c	55,55	42,85	
T2	44,44	42,85	
T3	0	14,28	
<b>Ki-67</b>			
No determinación	22,22	28,57	No d.s (p>0.05)
<15%	44,44	23,80	
>=15%	33,33	47,61	
<b>Cirugía</b>			
Conservadora	77,77	80,95	No d.s (p>0.05)
Radical	22,22	19,04	
<b>IVL</b>			
ausente	88,88	85,71	No d.s (p>0.05)
presente	11,11	14,28	
<b>IPN</b>			
ausente	66,66	80,95	No d.s (p>0.05)
presente	33,33	19,04	
<b>IVLy/oIPN</b>			
Ausente	66,66	71,42	No d.s (p>0.05)
Presente	33,33	28,57	

Tabla 24. Análisis variables clínicopatológicas según si el resultado de la impronta es un falso negativo o un verdadero positivo

No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables clínicopatológicas en pacientes con macrometástasis en el GC entre el subgrupo que presentó un falso negativo de la impronta y el subgrupo que presentó un verdadero positivo de la impronta respecto a OSNA.

### 5.8 Resultado de las linfadenectomías axilares .Comparación del resultado en subgrupo de falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta

Se realizaron un total de 39 linfadenectomías en las 244 pacientes. El promedio de ganglios extraídos fue de 14,12 ganglios, con una mediana de 14 y un rango entre 8 y 26 ganglios (Figura 34).

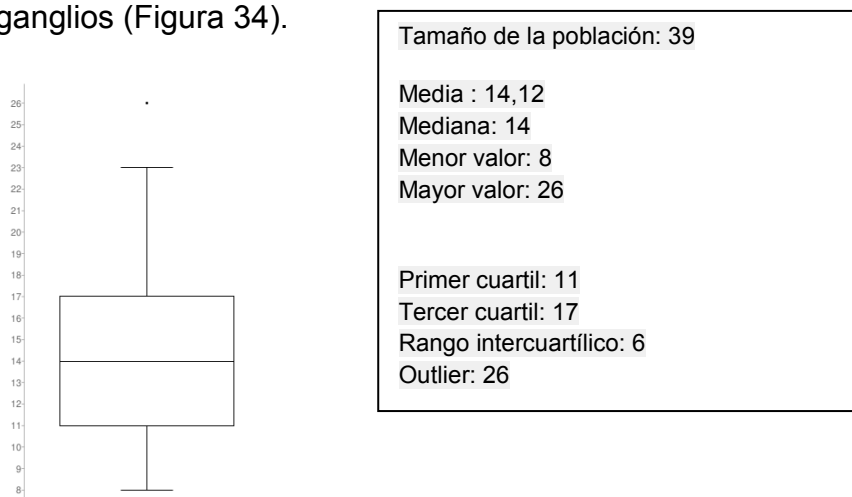


Figura 34. Diagrama de cajas de los ganglios extraídos linfadenectomías

No todas ellas se realizaron debido a un resultado intraoperatorio de GC con macrometástasis. Concretamente se realizaron 6 LA por motivos diferentes a macrometástasis en el GC .Los motivos fueron los siguientes:

- Se realizó una LA por error en el informe intraoperatorio: Se informó de GC con macrometástasis por OSNA cuando en realidad era una micrometástasis. En la LA no se detectaron ganglios adicionales positivos.
- Se realizó una LA por observarse ganglios macroscópicamente sospechosos. En la LA no se detectaron ganglios adicionales positivos.

- Se realizó una LA en un segundo tiempo por decisión de comité, ya que en el informe patológico definitivo se observó un tamaño tumoral de 7,5 cm. En la LA no se detectaron ganglios adicionales positivos.
- Se realizó una linfadenectomía en un segundo tiempo por decisión de comité, ya que en el informe patológico definitivo se observó positividad (un GC con macrometástasis y otro con micrometástasis) en dos ganglios no centinela extraídos. En la LA no se detectaron ganglios adicionales positivos, además de en esos dos ganglios.
- Se realizó una LA en un segundo tiempo por decisión de comité, ya que en el informe patológico definitivo se observó multicentricidad(más de dos focos). En la LA no se detectaron ganglios adicionales positivos.
- Se realizó una LA por impronta positiva con resultado de OSNA de micrometástasis. Respecto a este resultado hay que comentar que no se trataba de un falso positivo ya que se revisaron las preparaciones de la impronta, confirmándose la presencia de metástasis, y quedó excluido del análisis de precisión diagnóstica.

Por el contrario, en un caso no se realizó LA por error en el informe intraoperatorio. Posteriormente, dado el nº de copias, las características de la paciente y las características definitivas tumorales en la patología se decidió en comité no realizar LA en un 2º tiempo.

Se realizaron pues 33 LA por GC positivo (Figura 35):

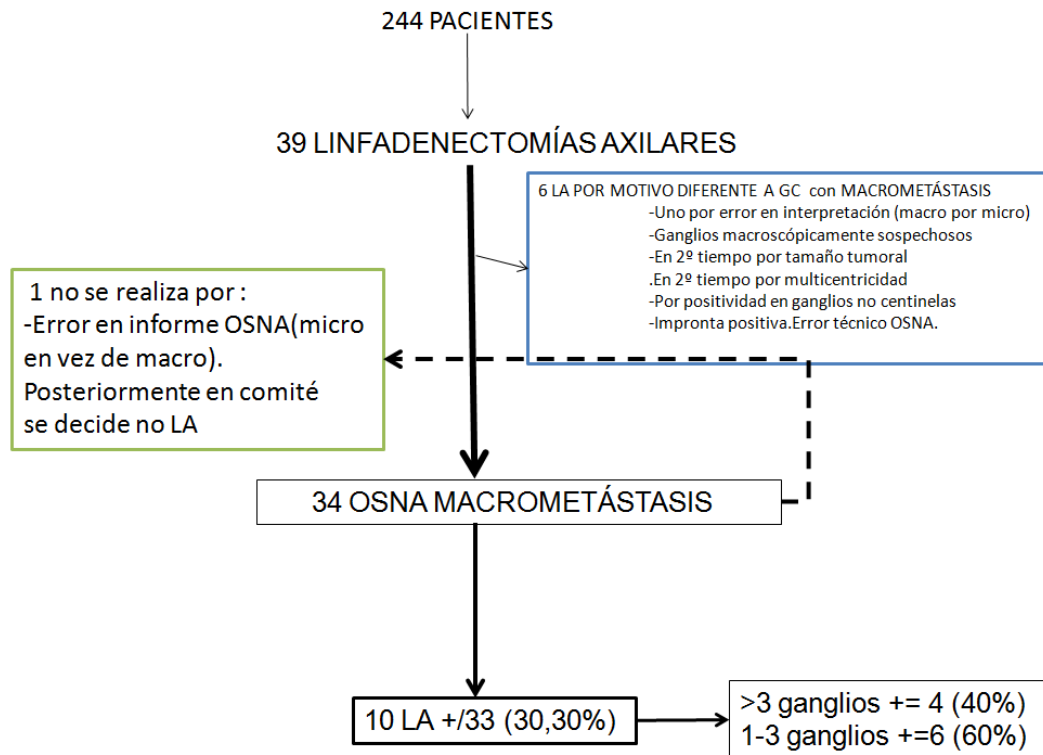


Figura 35. Esquema del resultado de las linfadenectomías axilares

Analizamos el resultado de las LA según el resultado de la impronta (VP Y FN) y OSNA y observamos los siguientes resultados(figura 36).

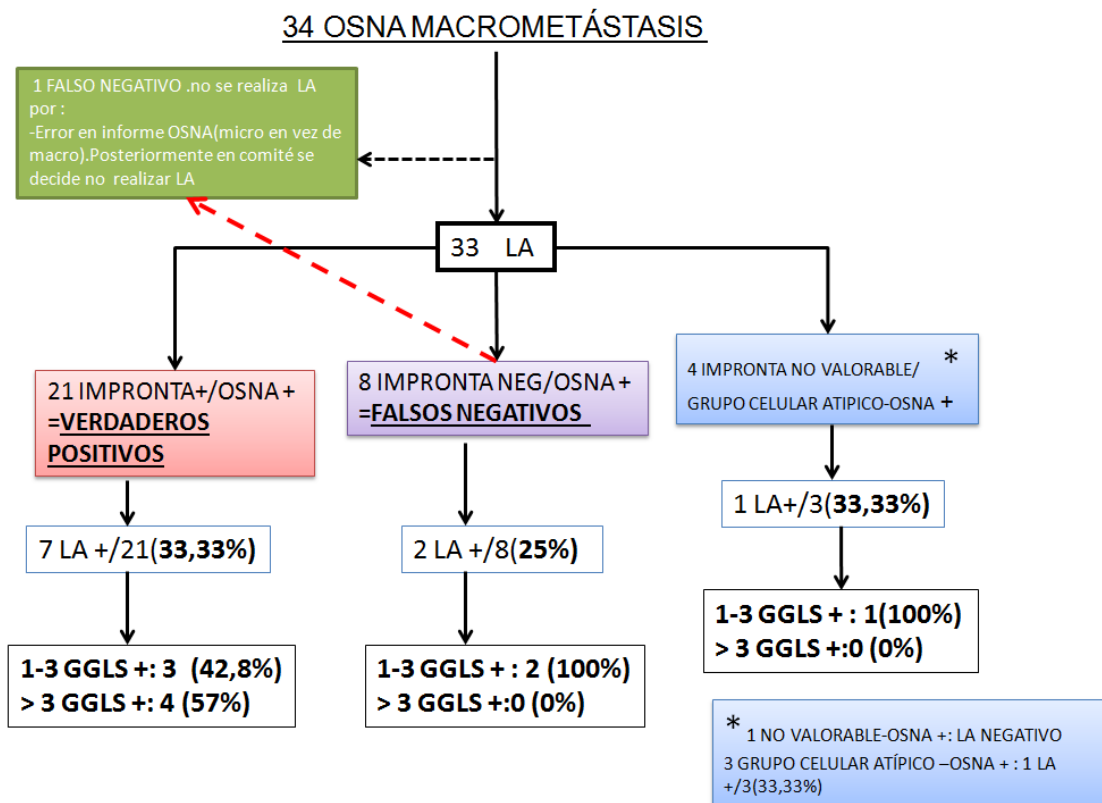


Figura 36.Esquema del resultado de las linfadenectomías axilares según resultado Impronta /OSNA

### 5.8.1 Resultado en el subgrupo de verdaderos positivos de la impronta

#### -SUBGRUPO VERDADEROS POSITIVOS N=21

1. Encontramos ganglios positivos adicionales en la LA en un **33,33%** (7 de 21).
2. De estas :
  - En 4 pacientes(57%) observamos que el nº de ganglios adicionales era **mayor a 3** ( 4, 5 , 8 y 9 ganglios positivos).
  - En 3 pacientes observamos que el nº de ganglios adicionales se situó **entre 1 y 3**.

## 5.8.2 Resultado en el subgrupo de falsos negativos de la impronta

### -SUBGRUPO FALSOS NEGATIVOS N=9

1. Encontramos ganglios positivos adicionales en la LA en un **25 % (2 de 8)\***.
2. De estas :
  - En las 2 pacientes(100%) observamos que el nº de ganglios adicionales se situó entre 1 y 2 ganglios ( 1 y 2 ganglios positivos).
  - No se observó en ninguna paciente un número de ganglios adicionales sea mayor de 3 ganglios.

\*(Se realizó LA **solo en 8 de las pacientes con FN**, ya que en una paciente se informó el OSNA de micrometástasis por error cuando se trata de una macrometástasis)

### 5.8.3 Comparación del resultado de las LA entre el subgrupo de falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta

#### A. PROPORCIÓN DE LINFADENECTOMÍAS AXILARES POSITIVAS SEGÚN SUBGRUPO

Se realizó un contraste para determinar si la distribución del resultado de las LA (positivo o negativo) fue diferente según el subgrupo (verdaderos positivos o falsos negativos)(Figura 37).

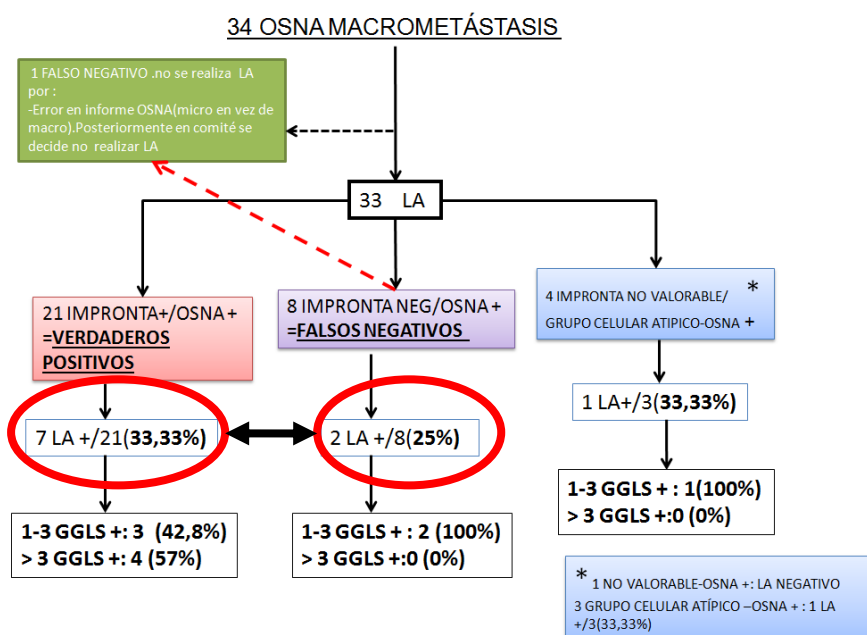


Figura 37. Diferencias resultado LA según subgrupo VP/FN

Obtuvimos un p.valor>0.05, por tanto, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.2695	0.6037

No hubo diferencias significativas entre la proporción de vaciamentos con ganglios adicionales positivos entre el subgrupo de falsos negativos y verdaderos positivos. Entre las LA realizadas en falsos negativos un 75% no presentaron ganglios adicionales positivos por un 66,66 % de las realizadas en verdaderos positivos.

## **B.Nº DE GANGLIOS ADICIONALES AFECTOS EN LA POSITIVAS SEGÚN SUBGRUPO**

En cuanto al número de ganglios adicionales en aquellas LA con ganglios adicionales positivos se obtuvieron los siguientes resultados (Figura 38).

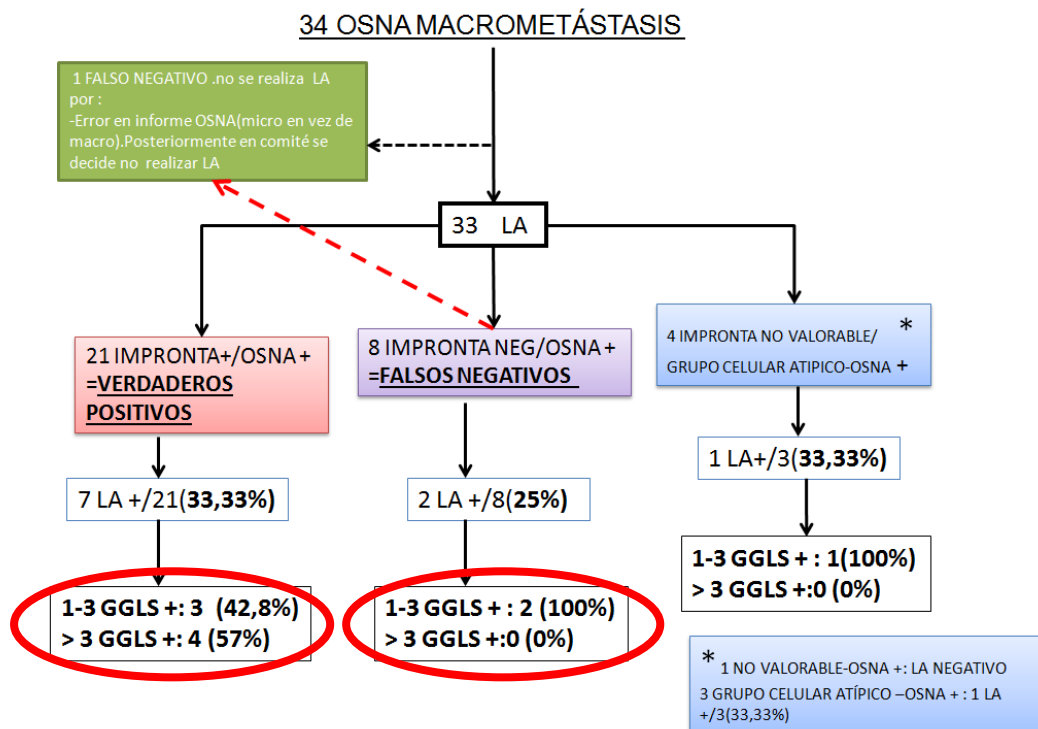


Figura 38. Diferencias nº ganglios positivos según subgrupo VP/FN

-En los 7 casos en los que se obtuvo un verdadero positivo de la impronta, un 57.14% presentaron más de 3 ganglios adicionales afectados y un 42,8% entre 1 y 3 ganglios adicionales afectados.

-En los 2 casos en los que se obtuvo un falso negativo de la impronta, ambos presentaron entre 1 y 2 ganglios adicionales afectados y ninguno más de 3 ganglios.



Realizamos un contraste para determinar si la distribución del número ganglios adicionales afectados en la LA positiva era diferente según el subgrupo.

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	2.8046	0.0940

Obtuvimos un  $p$ .valor $>0,05$ , por tanto, no hubo diferencias significativas. Cabe destacar que se obtuvo una  $p < 0,10$ .

**Aunque sin diferencias significativas, observamos que el número de ganglios adicionales afectados fue superior en las LA positivas del subgrupo de verdaderos positivos que las de falsos negativos. En el subgrupo de falsos negativos de la impronta el 75 % de las LA no presentaron ganglios adicionales metastásicos y en el 25% restante (0,81% del total del estudio), el número de ganglios adicionales metastásicos no superó los 2 ganglios.**

## 5.9 Resultados del número de copias de CK19 ARNm. Resultados en el grupo de falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta.

Se obtuvo el resultado del nº de copias de 103 ganglios de los 110 ganglios positivos analizados por OSNA.

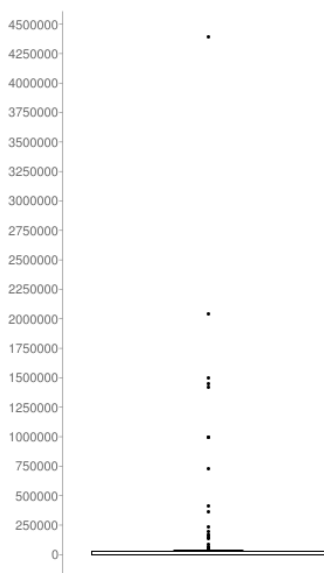
En los 7 en que no se obtuvo el resultado:

-En 2 pacientes en las que se extrajo un ganglio en cada una, uno con micrometástasis y otro con células tumorales aisladas, no se informó del resultado del nº de copias.

-En 2 pacientes en las que se extrajeron 2 ganglios, ambos con diagnóstico de macrometástasis, se sumó el nº de copias del segundo ganglio al nº de copias del primero, informando globalmente del nº total de copias de ambos ganglios sumados.

-En 3 pacientes en las que se extrajeron 2 ganglios, una con resultado de micrometástasis en el primero y en el segundo y dos con CTA en ambos, se reprodujo la misma situación que en el punto anterior.

En total el promedio del nº de copias en todos los ganglios positivos fue de 160.706,5, con una mediana de 1600 copias, un valor mínimo de 250 copias y un valor máximo de 4.390.000(Figura 39).



Promedio 160706.5

Mediana: 1600

Menor valor: 250

Mayor valor: 4390000

Primer cuartil: 540

Tercer cuartil: 27500

Rango intercuartílico: 26960

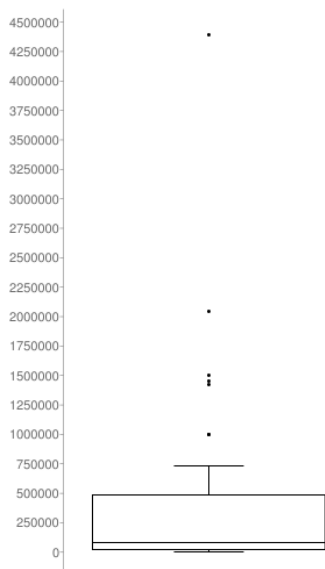
Outliers:

4390000 ,2040000 1500000, 1450000, 1422000  
,1000000 1000000, 730000 410000 ,360000  
235000 ,198000 170000, 166000 150120,  
140000 89200 ,71000 58470 ,58000 57000  
,53100 44000

Figura 39. Nº de copias en ganglios positivos por OSNA

### 5.9 1 Número de copias de CK19 en macrometástasis

El promedio de nº de copias en este caso fue de 172.733,65, con una mediana de 80.100 copias, un valor mínimo de 5.120 copias y un valor máximo de 4.390.000 copias(Figura 40).



Promedio 172.733,65

Mediana: 80100

Menor valor: 5120

Mayor valor: 4390000

Primer cuartil: 22500

Tercer cuartil: 490000

Rango intercuartílico: 467500

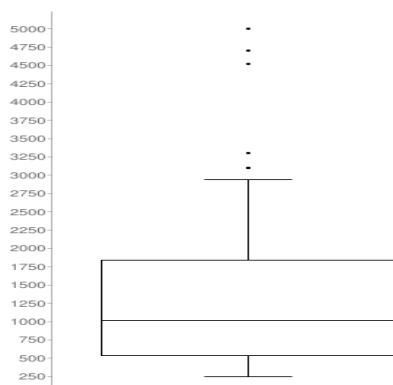
Outliers:

4390000 ,2040000 ,1500000 ,1450000 ,1422000 ,1000000 ,1000000

Figura 40. Nº de copias en ganglios con diagnóstico de macrometástasis por OSNA

### 5.9.2 Número de copias de CK19 en micrometástasis

El promedio de nº de copias en ganglios con diagnóstico de micrometástasis fue de 1406,85, con una mediana de 1.015 copias, un valor mínimo de 250 copias y un valor máximo de 5.000 copias(Figura 41).



Promedio:1406,85

Mediana: 1015

Menor valor: 250

Mayor valor: 5000

Primer cuartil: 540

Tercer cuartil: 1842.5

Rango intercuartílico: 1302.5

Outliers:

5000 ,4700 ,4520 ,3300,3100 ,3100

Figura 41.Nº de copias en ganglios con diagnóstico de micrometástasis por OSNA

### 5.9.3 Número de copias de CK19 en CTA

El promedio de nº de copias en ganglios con diagnóstico de CTA fue de 254,16, con una mediana de 250, un valor mínimo de 250 copias y un valor máximo de 300 copias.

### 5.9.4 Comparación del número de copias de CK 19 entre falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta

Para las pacientes con resultado VP, la media de esta variable fue 665.472,38 y la mediana 150.120. El mínimo y máximo correspondieron a 15500 y 4390000, respectivamente.

Para las pacientes con resultado FN, la media de esta variable fue 210.837,77 y la mediana 58.470. El mínimo y máximo correspondieron a 6700 y 1000000, respectivamente (Figura 42).

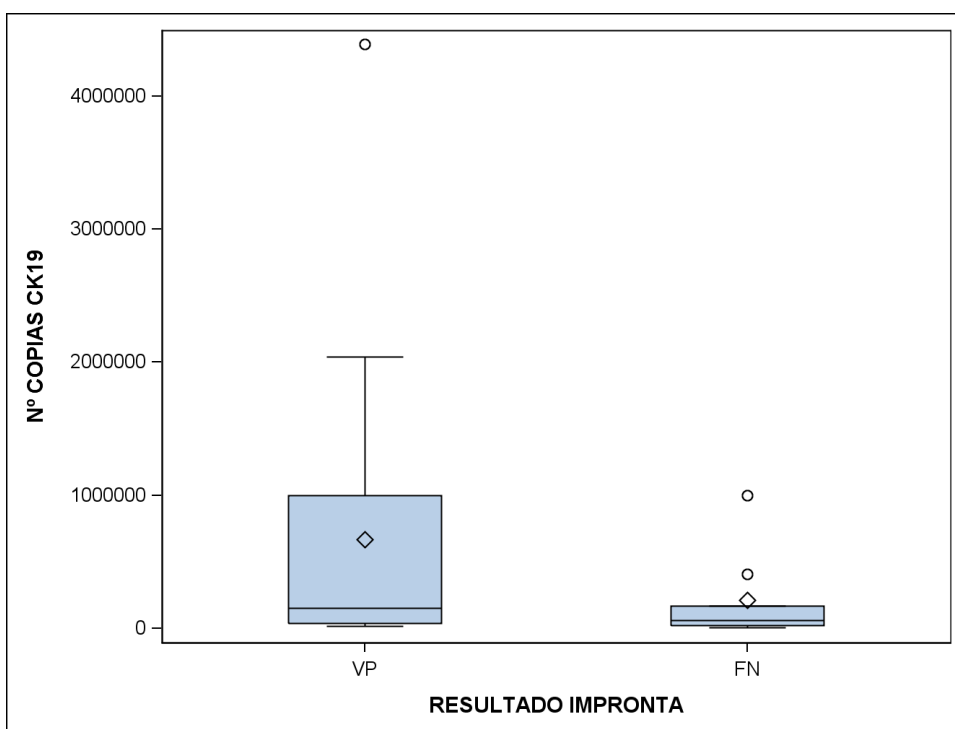


Figura 42. Distribución del nº de copias en verdaderos positivos (VP) y falsos negativos (FN)

La variable número de copias de CK19 no siguió una distribución normal en cada uno de los grupos, por tanto, realizamos la prueba no paramétrica de comparación de medianas:

Statistic	Value	Prob
Wilcoxon Two-Sample Test	-1.1542	0.2484

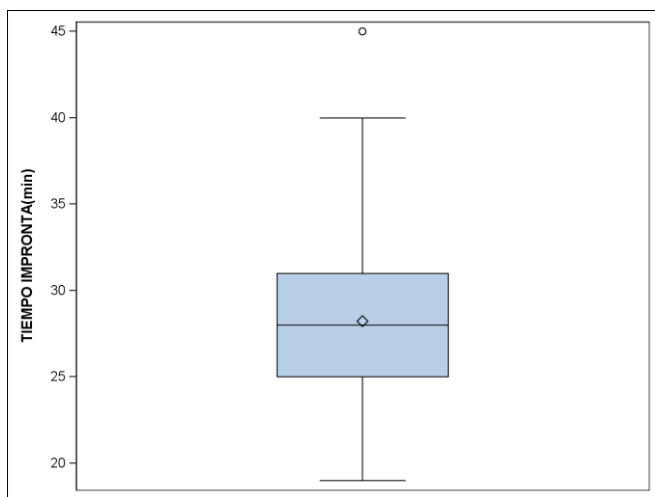
Obtuvimos un  $p.\text{valor} > 0.05$ , por tanto, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

**Aunque no observamos diferencias significativas observamos que tanto la media como la mediana del número de copias fue el doble en el subgrupo de verdaderos positivos de la impronta que en el subgrupo de falsos negativos.**

## 5.10 Tiempo de liberación del informe del resultado intraoperatorio de ambas técnicas. Análisis comparativo de costes

### Tiempo de liberación del informe del resultado de la impronta :

La media de esta variable fue de **28,23 minutos** y la mediana de 28 minutos. El mínimo y máximo correspondieron a 19 y 45 minutos, respectivamente (Figura 43).



N=244

Media 28,23 min.

Mediana 28 min.

Desviación estándar 3,93 min.

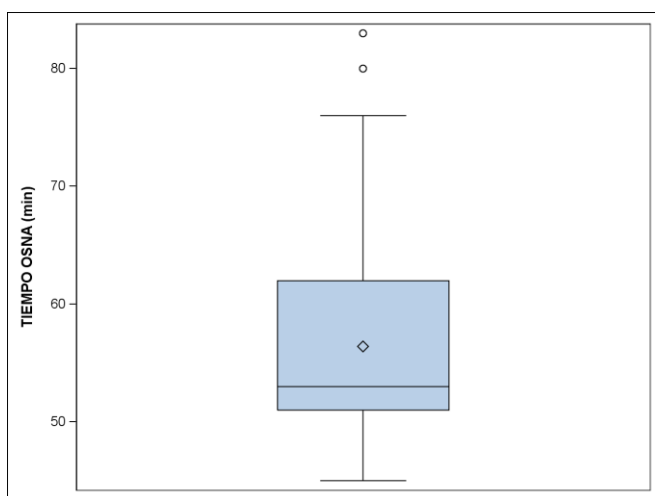
Valor mínimo 19 min.

Valor máximo 45 min.

Figura 43. Tiempo del resultado de la impronta

### Tiempo de liberación del informe del resultado de la técnica OSNA :

La media de esta variable fue de **56,40 minutos** y la mediana de 53 minutos. El mínimo y máximo correspondieron a 45 y 83 minutos, respectivamente (Figura 44).



N=244

Media 56,40 min.

Mediana 53 min.

Desviación estándar 7,29 min.

Valor mínimo 45 min.

Valor máximo 83 min.

Figura 44. Tiempo del resultado del método OSNA

Hubo que considerar el tiempo que demora la preparación del ganglio para la técnica de la impronta hasta que el ganglio era incluido para la técnica OSNA. Tuvo una media de 5 minutos, con un tiempo máximo de 8 minutos y un tiempo mínimo de 3 minutos.

Se realizó la comparación entre el tiempo de liberación del resultado del análisis intraoperatorio del GC mediante OSNA y el tiempo de liberación del diagnóstico por impronta. Dado que estas variables no siguieron una distribución normal, se realizó la prueba, no paramétrica para datos relacionados, de los rangos signados (Tabla 25).

Statistic	Value	Prob
Signed Rank	14945	<.0001

Tabla 25. Análisis estadístico de la diferencia entre el tiempo del informe de OSNA y el tiempo del informe de la impronta

**En la prueba se obtuvo un valor de  $p < 0.05$ , por tanto, hubo diferencias estadísticamente significativas** entre el tiempo de liberación del informe del método OSNA y el tiempo del informe de la impronta.

**El tiempo de liberación informe del método OSNA fue el doble que el tiempo del informe de la impronta.**

## **ANÁLISIS COMPARATIVOS DE COSTES**

### **A. Análisis comparativo del coste del tiempo quirúrgico**

#### **A.1 Diferencia en el tiempo de liberación del informe de la impronta respecto a OSNA :**

-El tiempo global empleado en las 244 pacientes en la liberación del informe del resultado del ganglio analizado por la técnica de la impronta citológica fue de 6888 minutos (114 horas y 48 minutos), con una media de 28,23 minutos por paciente.

-El tiempo global empleado en las 244 pacientes en la liberación del informe del resultado del ganglio analizado por la técnica OSNA fue de 13762 minutos (229 horas y 22 minutos) con una media de 56,4 minutos.

-Aun descontando que el tiempo total empleado para la preparación del análisis por impronta (de la que derivó una demora en la inclusión para OSNA) fue de 1220 minutos (20 horas y 20 minutos), esto supuso una diferencia de tiempo a favor de la impronta de 5654 min (Tabla 26) :

Nº pacientes(N) 244					
	Tiempo OSNA	Tiempo impronta		Tiempo preparación impronta(demora inclusión OSNA)	Diferencia tiempo OSNA-Impronta
<b>Rango</b>	45-83 min.	19-45 min.	+	3-8 min	
<b>Media</b>	56,4 min	28,23 min	+	5 min	23,17
<b>Mediana</b>	53 min	28 min	+	5 min	<b>20 (p&lt;0.05)</b>
<b>Global(N=244)</b>	13762 min	6888 min	+	1220 min	<b>5654 min (p&lt;0.05)</b>

Tabla 26. Diferencia global tiempo quirúrgico OSNA vs impronta

$[13762 \text{ min}] - [6888 \text{ min} + 1220 \text{ min}] = \mathbf{5654 \text{ minutos}} = 94 \text{ horas y } 14 \text{ minutos}$
--

## A.2 Cálculo de tiempo quirúrgico imputado a LA diferida

-Para realizar este cálculo se midió el tiempo empleado en realizar una linfadenectomía axilar en un segundo tiempo aunque fuera por causa diferente a GC positivo.

-En aquellos casos en que se realizó la linfadenectomía axilar en un 2º tiempo quirúrgico el promedio de tiempo fue de 105,4 minutos (rango entre 82 y 130 minutos).

-Si calculamos que hubo 9 casos de falsos negativos de la impronta y el tiempo medio de la LA fue de 105,4 minutos, resultó un global de 948,6 minutos de tiempo quirúrgico adicional en un segundo tiempo imputable a los falsos negativos de la impronta (Tabla 27) :



	Diferencia tiempo OSNA- Impronta(N=244)	Linfadenectomía en 2º tiempo por FALSO NEGATIVO de la IMPRONTA(N=9)	Beneficio neto en términos de tiempo quirúrgico
Rango		82-130 min	
Media	28,17 min	105,4 min	
Mediana	25 min	-	
Total	5654 min	<b>948,6 min</b>	<b>4705,4 minutos</b>

Tabla 27. Beneficio neto en términos de tiempo quirúrgico

**(A=A.1-A.2)El coste global de esperar el resultado de OSNA, en términos de tiempo quirúrgico fue de 4705,5 minutos (78 horas y 25 min) en el global del estudio, 1131 minutos /año (18 horas y 51 minutos) y 19,28 minutos/paciente.**

Quisimos traducir el tiempo en minutos en sesiones quirúrgicas. Según los datos aportados por Coordinación de quirófanos del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol las sesiones diarias de quirófano comprenden 5 horas efectivas de tiempo quirúrgico.

Si agrupamos el total del tiempo quirúrgico en sesiones quirúrgicas, el coste de la utilización de OSNA en sesiones quirúrgicas fue de 15,68 sesiones en los cuatro años que ha durado el estudio (Tabla 28):

Beneficio neto en términos de tiempo quirúrgico	Beneficio neto en términos de sesiones quirúrgicas
	1 sesión=5 horas
<b>4705,4 minutos</b>	<b>15,68 sesiones</b>

Tabla 28. Beneficio neto en términos de tiempo quirúrgico agrupado por sesiones quirúrgicas

Contando que el estudio se ha realizado desde Marzo del 2011 a mayo del 2015, 50 meses (4,16 años), resultó en un saldo neto de 3,76 sesiones quirúrgicas por año debido a la utilización del método OSNA.

**15,68 sesiones quirúrgicas /4,16 años = 3,76 sesiones quirúrgicas x año**

## **B.Análisis comparativo de costes económicos**

### **B.1 Coste económico del tiempo quirúrgico**

El coste por minuto de utilización de quirófano es de 9,48 € según los datos aportados por Coordinación de quirófanos y por Control de gestión del área económico-financiera del Hospital Germans Trias i Pujol.

Estos datos no incluyen gastos indirectos como el sueldo del equipo médico, del equipo de enfermería ni celadores sino solamente gastos directos.

La diferencia neta del tiempo quirúrgico utilizado en la liberación del informe de OSNA es de 4705,4 minutos. El **coste neto** en términos económicos asciende a 53.599,92 euros en los 4,16 años de duración del estudio (tabla 29):

<b>Coste neto en términos de tiempo quirúrgico</b>	<b>Gasto neto en € (uso de quirófano)</b>
<b>5654-948,6 min)</b> <b>4705,4 minutos</b>	Coste minuto tiempo quirúrgico 1 min=9,48 €
	<b>53.599,92 €</b>

Tabla 29.Cálculo del coste económico del tiempo quirúrgico utilizando OSNA

**(B.1)El coste económico de la utilización de quirófano por el tiempo empleado por OSNA fue de 53.599,92 € en el global del estudio, de 12.884,59 euros/año y de 219,67 euros/paciente.**

## **B 2.Coste del análisis por impronta y del análisis por OSNA**

Para comparar el coste de las dos técnicas hubo que tener en cuenta que la utilización solamente de la impronta como técnica para el análisis intraoperatorio del ganglio centinela conlleva que el GC debía ser analizado por histología e inmunohistoquímica de forma diferida.

Según los datos aportados por el Servicio de Anatomía patológica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP) el coste del análisis de un GC por Hematoxilina-Eosina e IHQ es el siguiente, calculando una media de 6 cortes analizados por ganglio:

$$\begin{array}{l} \text{INMUNOHISTOQUÍMICA:} \quad 25 \text{ €} \times 6 = 150 \text{ €} \\ \text{HEMATOXILINA-EOSINA:} \quad 4 \text{ €} \times 6 = 24 \text{ €} \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{l} \text{INMUNOHISTOQUÍMICA:} \\ \text{HEMATOXILINA-EOSINA:} \end{array}} \right\} \boxed{174 \text{ € por GC}}$$

En un estudio reciente del 2015 realizado por la Health Technology Assessment del NHS británico y proporcionado por el fabricante OSNA, éste tiene un coste con un rango entre 404,7 € y 539,6 € (£ 300-400), tomando como media un coste de 472 € (£ 350) [120]. Dado que esta referencia no es aplicable en nuestro medio, tomamos como referencia los datos proporcionados por el Departamento de compras del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (según los últimos baremos del Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya de 2011). El coste del ganglio analizado por el método OSNA asciende a 310€. Para comprobar si este precio es similar al de los hospitales de nuestro entorno y nivel, se aportó el coste del análisis del GC por el método OSNA en un hospital de tercer nivel del área metropolitana de Barcelona. El coste en este hospital es de 347,76 € y por lo tanto es similar al de nuestro hospital.

Finalmente el coste de la impronta citológica, tanto por datos aportados por el Servicio de Anatomía patológica del HUGTiP, como referenciados en la literatura, estuvo entre un rango entre 6,74 y 10 €, con una media de 8,37 € [121].

Con los datos anteriores calculamos el análisis comparativo de costes de realizar OSNA como técnica intraoperatoria y definitiva en relación a utilizar impronta como técnica intraoperatoria y H-E e IHQ como definitiva (Tabla 30):

<b>N=244</b>	<b>Coste OSNA x GC (310€)</b>	<b>Coste HE + IHQ x GC (174 €)</b>	<b>Coste Impronta citológica(IC) x GC (8,37 €)</b>	<b>Diferencia OSNA-[IC+HE e IHQ]</b>
<b>Nº ganglios x paciente (media 1,27)</b>	393,7	220,98	+ 10,63	367,83
<b>Total ganglios (310)</b>	96.100	53940	+ 2594,7	39.565,3

Tabla 30. Cálculo del coste por ganglio analizado y coste total

En el cálculo de costes no se incluyeron gastos indirectos como el tiempo empleado por el patólogo para el análisis diferido pero tampoco el coste de mantenimiento de la tecnología de OSNA.

**(B.2)La diferencia de coste global entre la utilización de la técnica OSNA como técnica intraoperatoria y definitiva del análisis del GC frente a la utilización de la impronta citológica como técnica intraoperatoria y la Hematoxilina-eosina e IHQ como definitiva ascendió a 39.565,3 € en el global del estudio, 9.510,88 €/año y 162,15 €/paciente.**

### **B.3 .Coste del ingreso de linfadenectomía axilar en un segundo tiempo**

Otro dato a tener en cuenta para realizar el análisis comparativo de costes fue la **estancia hospitalaria** atribuible al hecho de obtener un falso negativo en la impronta y tener que realizar una linfadenectomía axilar en un segundo tiempo, en el caso de no esperar al resultado de la técnica OSNA.

Para obtener este dato, se calculó la estancia media de aquellas pacientes en las que se realizó una linfadenectomía axilar tanto en el mismo acto quirúrgico como en un segundo tiempo (Tabla 31). Respecto a esto hay que hacer varias aclaraciones:

-Aunque en el protocolo de estudio se debía esperar al resultado de OSNA para realizar o no la linfadenectomía, en algunas pacientes (en concreto en 2 casos) no se aguardó al mismo por agotamiento del tiempo quirúrgico.

-Para realizar este cálculo también se analizó la estancia media de aquellas linfadenectomías axilares realizadas en un segundo tiempo llevadas a cabo por un motivo diferente a ganglio afectado como la multicentricidad y el tamaño tumoral (5 pacientes).

<b>Estancia hospitalaria linfadenectomía axilar</b>			
	Mismo acto quirúrgico (N=31)	En 2º tiempo quirúrgico(N=7)	Diferencia días ingreso
<b>Rango</b>	1-9 días	2-6 días	
<b>Media</b>	4 días	5,4 días*	<b>1,4</b> (p>0.05,no d.s)
<b>Mediana</b>	4 días	4 días	

Tabla 31. Estancia hospitalaria linfadenectomías axilares

\*Se calculó el total de la estancia sumando el ingreso en primera y segunda intervención.

Según datos aportados por Control de gestión del área económico-financiera del Hospital universitari Germans Trias i Pujol el coste medio por día de estancia hospitalaria es de 224,81 €.

Según este dato el coste que conllevaría el segundo acto quirúrgico, atribuible a los falsos negativos de la impronta sería el siguiente (Tabla 32):

<b>Diferencia estancia</b>	<b>Coste x día (€)</b>	<b>Coste linfadenectomía 2º tiempo (N=9)</b>
1,4 días	224,81	2832 €

Tabla 32. Coste linfadenectomía axilar en 2º tiempo quirúrgico por falso negativo impronta

**(B.3)El coste que provocaría el hecho de no esperar el resultado de OSNA y realizar un segundo ingreso para realizar la linfadenectomía en un 2º tiempo ascendería a 2832 € en gastos de hospitalización en el total del estudio, 680,76 €/año y 11,6 €/paciente.**

## **RESULTADO FINAL DEL ANÁLISIS COMPARATIVO DE COSTES**

### **-A.RESULTADO FINAL DEL COSTE EN TIEMPO QUIRÚRGICO:**

El coste global de esperar el resultado de OSNA, en términos de tiempo quirúrgico, fue de 4705,5 minutos (78 horas y 25 min) en el global del estudio, 1131 minutos /año (18 horas y 51 minutos) y 19,28 minutos/paciente. Traducido en sesiones quirúrgicas fue de 15,68 sesiones quirúrgicas (3,76 sesiones quirúrgicas por año).

### **-B. RESULTADO FINAL DE LOS COSTES ECONÓMICOS:**

B.1 El coste de utilización de quirófano por el tiempo empleado por OSNA es de 53.599,92 € en el global del estudio, de 12.884,59 euros/año y de 219,67 euros/paciente.

B.2 La diferencia de coste global entre la utilización de la técnica OSNA como técnica intraoperatoria y definitiva del análisis del GC frente a la utilización de la impronta citológica como técnica intraoperatoria y la Hematoxilina-eosina e IHQ como definitiva asciende a 39.565,3 € en el global del estudio, 9.510,88 €/año y 162,15 €/paciente.

B.3 El coste que provoca el hecho de no esperar el resultado de OSNA y realizar un segundo ingreso para realizar la linfadenectomía en un 2º tiempo es de 2832 € en gastos de hospitalización en el total del estudio, 680,76 €/año y 11,6 €/paciente.

El resultado del análisis comparativo de costes económicos se refleja en la siguiente figura (Figura 45):

$$B = \text{Total coste económico OSNA} = [B.1 + B.2] - B.3$$

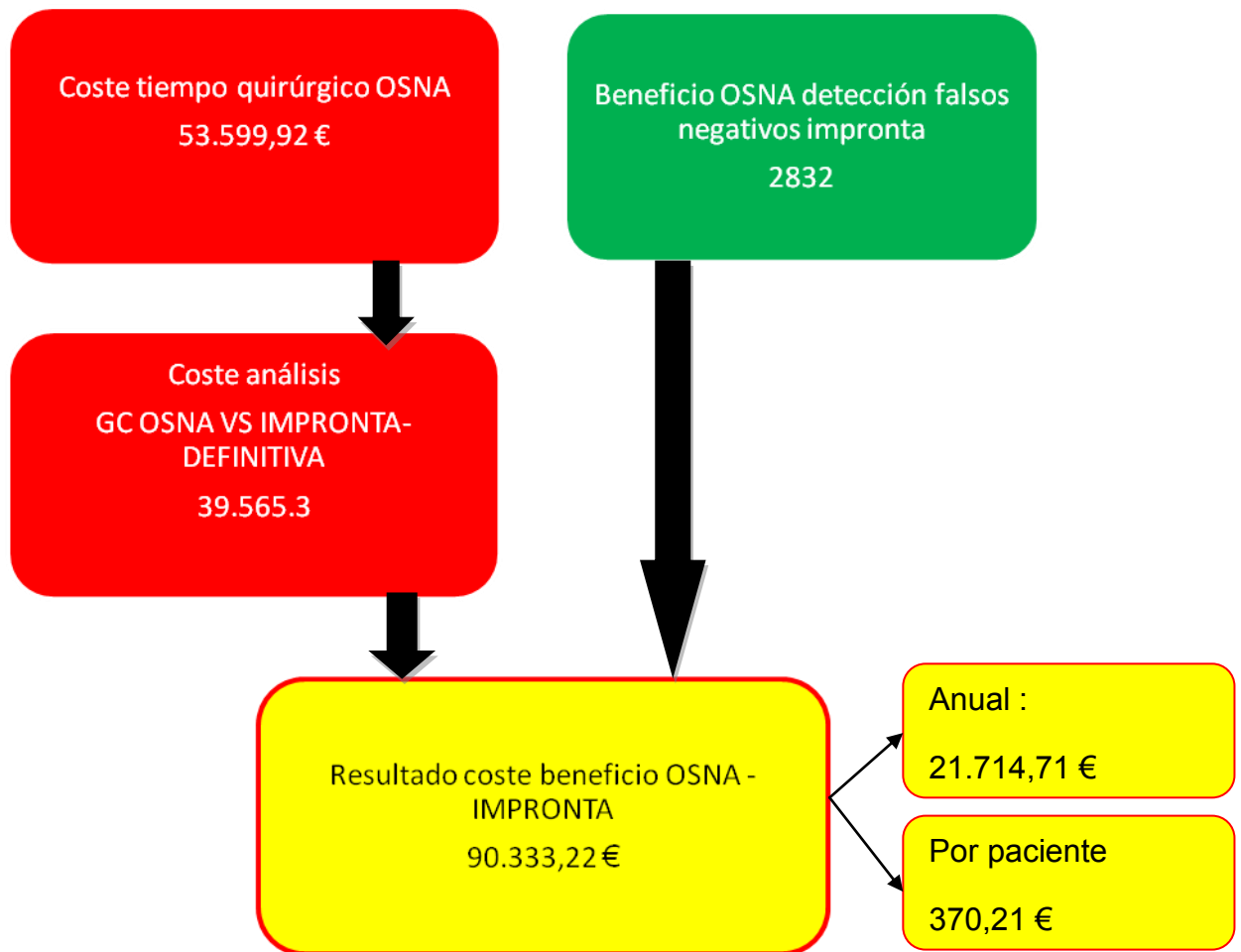


Figura 45. Resultado final del análisis comparativo de costes

El coste económico debido a la utilización del OSNA como técnica intraoperatoria y definitiva fue de 90.333,22 € en el global del estudio, de 21.714,71 €/año y 370,21€/paciente. Independientemente del coste económico supuso un aumento en el tiempo quirúrgico requerido.



## 6. DISCUSIÓN



## 6.1 Sobre la idoneidad del tipo de diseño del estudio

Una prueba diagnóstica es considerada de buena calidad si es capaz de clasificar correctamente a los miembros de la población a la que se aplica, dando resultados positivos en las personas enfermas y negativos en las carentes de la enfermedad de estudio.

Se pretende medir la calidad de la impronta citológica en el diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela. La calidad de una prueba diagnóstica se mide en términos de **validez y seguridad**.

La **validez de una prueba** es el grado en que mide lo que se supone debe medir y para determinarla se debe comparar con otra prueba de probada eficacia en la enfermedad de estudio (Estándar de referencia: Método OSNA). La **validez** se mide a través de la **sensibilidad y la especificidad** de la prueba.

La **seguridad** de una prueba es la capacidad para predecir la presencia o ausencia de enfermedad y se mide en términos de los **valores predictivos, positivo y negativo**.

**El modelo apropiado es un diseño descriptivo, en el cual un grupo de participantes con características determinadas (cáncer de mama en estadio inicial) es sometido a la prueba y concomitantemente al estándar de referencia (Figura 46).**

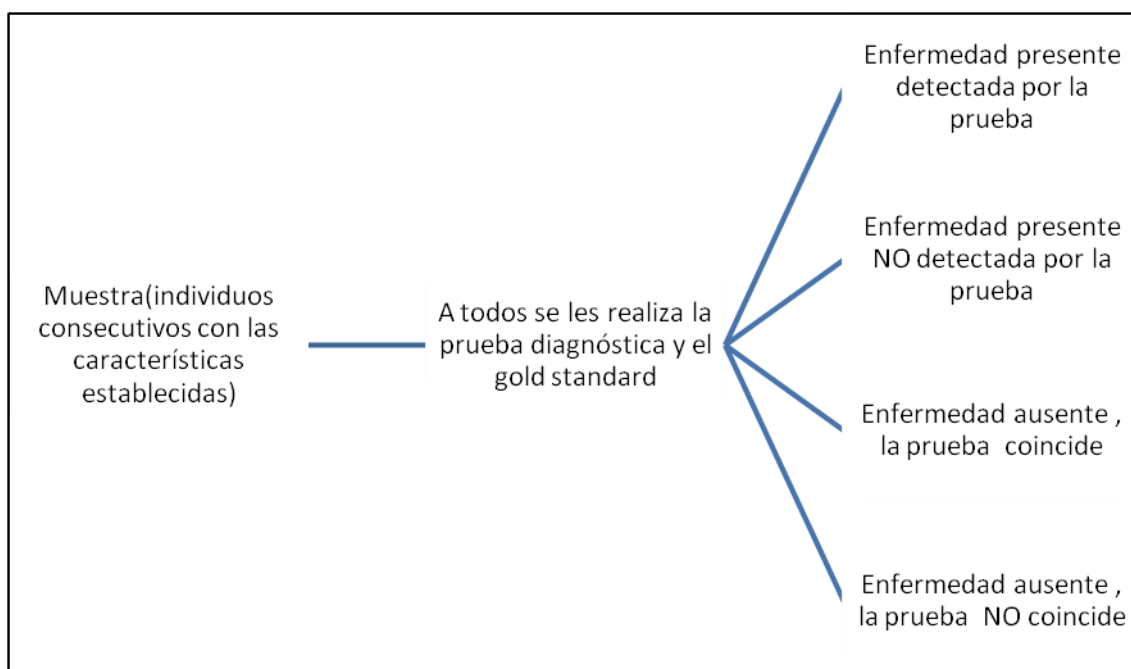


Figura 46 .Diseño del estudio

Para minimizar los sesgos, hemos considerado algunas premisas claves de estos tipos de estudio :

1. **Selección de la muestra:** la muestra ha incluido participantes que representaban todas las formas clínicas de la enfermedad buscada(presencia de macrometástasis en el GC en pacientes N0 clínico) y respetando la proporción en que la misma se presenta en la práctica cotidiana.

El mayor problema se presenta al intentar detectar los casos de gravedad moderada a leve. Por ello, la muestra debe obtenerse desde la presentación consecutiva de casos clínicos que reúnan las características que los haría susceptibles de la indicación de la prueba. Entre ellos, habrá casos de todas las formas clínicas(macrometástasis , micrometástasis y CTA) e incluso casos sin enfermedad.

2. **Comparación:** la misma debe establecerse con un patrón de referencia apropiado y confiable. El *estándar de referencia* reúne esas características y *todas* las participantes han recibido las dos pruebas.

3. **Interpretación de los resultados:** La lectura del resultado de la prueba analizada ha sido realizada desconociendo el resultado del *estándar de referencia* para evitar el sesgo hacia una coincidencia espúrea[122-123].

## **6.2 .Sobre las características de las pacientes**

### **Tamaño tumoral**

Aunque los tumores que presentaban un tamaño tumoral clínico-radiológico superior a 5 cm no tenían indicación de BSGC, observamos que en el estudio hay tres pacientes incluidas con tamaño inicial >5 cm.

Se trataba en los 3 casos de discordancia radiológica entre la RMN y la ecografía. El comité decidió realizar BSGC debido a que el tamaño por resonancia superó ligeramente los 5 cm (< 1cm), el tamaño por ecografía era menor a 5 cm y la ecografía axilar era negativa.

En la primera de las 3 pacientes el tamaño tumoral patológico se reestadificó a T2. En otra paciente el tamaño patológico fue de 7 cm, pero al obtener un GC negativo y tratarse de un carcinoma tubular se decidió en comité no realizar linfadenectomía axilar. En la tercera paciente en la que el tamaño patológico definitivo fue de 11cm, el ganglio centinela resultó positivo con una LA también positiva (5/11).

### **Tipo histológico y grado histológico**

La frecuencia del carcinoma ductal infiltrante fue similar a la de la población general, que está alrededor de un 80 % , al igual que la del carcinoma lobulillar infiltrante , que es del 10-15 % .

Los tumores clasificados como otros comprendieron un carcinoma tubular , tres carcinomas papilares, un carcinoma medular y un carcinosarcoma.

El grado histológico no fue evaluado en carcinomas lobulillares, papilares, mucinoso, tubular ni en carcinosarcoma (34 pacientes).En la literatura existe mucha discusión acerca de si en este tipo de tumores debe ser evaluado el grado histológico ya que no presentan ductos, lo que comporta mucha arbitrariedad.

### **Receptores hormonales, HER-2 y Ki-67**

La proporción de tumores hormonosensibles en nuestro estudio fue ligeramente superior a la observada en la población general (80%) [123]. La explicación es que, en una gran parte de los tumores con receptores hormonales negativos el tratamiento inicial fue la neoadyuvancia, hecho que excluyó a esas pacientes de su inclusión en el estudio. El mismo hecho se constató en la proporción de tumores HER-2 positivos, que en la población general presentan una frecuencia alrededor del 23% [124].

Debido a que en la clasificación molecular del cáncer de mama un criterio para distinguir un tumor luminal A de un tumor luminal B, en ausencia de Ki-67 elevado, es el nivel de positividad de los receptores de progesterona, se clasificó como receptores de progesterona negativos a aquellos tumores con RP <20 %.

El único tumor en el que encontramos receptores de estrógenos negativos y receptores de progesterona positivos fue en un carcinosarcoma.

En cuanto al índice de proliferación celular ki-67, no se efectuó en 50 pacientes. En nuestro centro se ha ido generalizando la evaluación de este parámetro en los últimos años de forma sistemática a todas las pacientes. Al inicio del estudio solamente se evaluaba en aquellas pacientes en las que era discriminatorio para la administración de quimioterapia adyuvante.

### **Perfil molecular**

La frecuencia aproximada en la literatura de los diferentes subtipos en el global de cáncer de mama diagnosticado es de un 40 % de tumores luminal A, 20% luminal B, 10-15% HER-2 enriquecido y 15-20 % triple negativo .

Las diferencias observadas respecto a nuestra población de estudio es debida a que son tumores seleccionados: tamaño tumoral al diagnóstico inferior a 5 cm y sin afectación ganglionar. Como hemos comentado con anterioridad también las pacientes con tumores HER-2 positivo y triple negativo en los que se

realizó quimioterapia como tratamiento primario, fueron excluidas de nuestro estudio.

Para la clasificación de los diferentes subtipos se siguieron los últimos criterios de la Conferencia de Saint Gallen en 2013 [47].

### **6.3 Sobre el resultado de la precisión diagnóstica de la impronta citológica**

En primer lugar hay que reseñar que el estudio de validez diagnóstica se realizó tomando el resultado por paciente y no por ganglio. Hacerlo así tiene un significado clínico más relevante, puesto que la decisión de realizar o no una linfadenectomía es tomada también en base a la paciente y no en base a cada ganglio.

**El resultado del análisis de precisión diagnóstica de la impronta citológica en el estudio intraoperatorio del ganglio centinela frente a la técnica OSNA nos ofreció una sensibilidad de la impronta para detectar macrometástasis de un 70 % con un rango entre 53,6% y 86,4% , con un intervalo de confianza del 95%.**

#### **6.3.1 Precisión diagnóstica global de la impronta citológica**

Los estudios iniciales del diagnóstico intraoperatorio del GC por impronta citológica comparado con el diagnóstico histológico definitivo demostraron una alta sensibilidad y especificidad con muestras pequeñas. Rubio et al describió una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% en 53 pacientes [125]. En el estudio de Ratanawichitrasin et al fueron del 82% y 100% respectivamente en 55 pacientes [126]. Henry-Tillman reportó una sensibilidad del 94% con una tasa de falsos positivos del 0,2%, en 247 pacientes [127].

Estudios más recientes no mostraron una buena sensibilidad de la impronta citológica a pesar de presentar una buena especificidad. Barranger et al reportó una sensibilidad del 33%, una especificidad del 98% y una precisión diagnóstica del 79% [128]. Cox et al describió los resultados de la sensibilidad,

especificidad y precisión diagnóstica en 2137 pacientes con tumores T1 y T2. Fueron de 53%, 99% y 85% respectivamente [129]. Chicken et al detectó metástasis con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100% en 133 pacientes [130].

En el metaanálisis de Tew se analizaron 4205 pacientes en 31 estudios retrospectivos publicados hasta el 2005 [131]. En este metaanálisis se analizó la sensibilidad de la impronta citológica respecto del análisis histológico definitivo mediante Hematoxilina-Eosina, e IHQ si ésta era negativa en algunos de los estudios. Se observó que en el 34 % el GC fue positivo. La sensibilidad en la mayoría de los estudios se situó entre el 50 y el 70%, con una media del 63% y un rango entre 34 y 95%.

La heterogeneidad en los resultados fue evidente en la sensibilidad, pero no en la especificidad, que se situó entorno del 99%, como en nuestro estudio, en el que fue del 100%.

### **6.3.2 Sensibilidad para macrometástasis**

Como se ha descrito en la introducción, actualmente existe un consenso generalizado en que no es necesario realizar linfadenectomía axilar en caso de obtener un resultado de células tumorales aisladas o micrometástasis.

Los valores comunicados de sensibilidad de la impronta para el diagnóstico de macrometástasis varían del 70% al 98%, con una media del 81%, comparando impronta con análisis histológico definitivo [131]. Estas cifras son útiles para comparar con el resultado de nuestro trabajo ya que en él evaluamos la sensibilidad para macrometástasis.

**Aunque la media está entorno del 80%, podemos afirmar que , con una sensibilidad para macrometástasis de la impronta frente a OSNA del 70%, ésta se sitúa dentro del rango descrito por el metaanálisis de Tew. Además el área bajo la curva es de 0,84 y eso indica que la impronta citológica es una prueba diagnóstica válida.**



En un estudio prospectivo multicéntrico del China Breast Cancer Clinical Study Group (CBCCSG) publicado en 2013 [132] se comparó el resultado del análisis intraoperatorio mediante impronta y mediante la técnica OSNA en 552 pacientes. El diagnóstico definitivo del GC se realizó mediante secciones alternas del bloque siendo analizadas unas por la técnica OSNA y las otras por análisis histológico definitivo (hematoxilina-eosina). Previamente todas las secciones fueron analizadas intraoperatoriamente por impronta. La decisión de realizar o no linfadenectomía en el mismo acto quirúrgico fue tomada en base al resultado de la impronta. En este estudio la sensibilidad para macrometástasis fue notoriamente elevada, de un 90,8% con una especificidad del 96,9%. Pero incluso, dentro de este mismo estudio, la sensibilidad para macrometástasis varió significativamente en función del centro donde se realizaba con un rango entre el 72,7% y el 100%.

**En nuestro estudio el dato más relevante para la aplicación clínica es el alto valor predictivo negativo. La impronta presentó un VPN del 95,75 % para macrometástasis. Esto significa que en los casos en que la impronta es negativa en muy raras ocasiones encontraremos un resultado de macrometástasis en OSNA.**

### **6.3.3 Sensibilidad para micrometástasis y células tumorales aisladas**

Un factor significativo en la aparición de falsos negativos entre los resultados de la impronta citológica es la presencia de micrometástasis en los GC. El incremento en la proporción de micrometástasis está asociado al incremento en la tasa de falsos negativos. Las células cancerosas no dejan impronta fácilmente a causa de su pequeño volumen en ganglios con micrometástasis. Creager et al encontraron que la sensibilidad para macrometástasis (81%) era significativamente superior que para micrometástasis (21%) [133].

En nuestro estudio, OSNA detecta más ganglios con micrometástasis y CTA que la impronta, 16,45% frente a 0,32% respectivamente. Estos datos coinciden con los estudios anteriores.

En el estudio CBCCSG estas cifras fueron del 52,8% y el 25% respectivamente. Tanto en este último como en el metaanálisis de Tew la sensibilidad de la impronta para detectar micrometástasis fue realmente baja (Rango entre el 0% y el 50% en el CBCCSG y entre el 5 y el 57 % en el metaanálisis de Tew).

**En nuestro estudio la sensibilidad de la impronta para detectar micrometástasis fue prácticamente del 0%.**

*Ante este dato surge la pregunta , ¿es realmente importante la detección intraoperatoria de la micrometástasis? Como hemos comentado en la introducción, y como reflejan los estudios AATRM 048/13/2000 e IBCSG 23-01 queda claro, que en pacientes, con afectación del GC por micrometástasis y por células tumorales aisladas no es necesario realizar una linfadenectomía axilar sin perjuicio de la supervivencia [110-111].*

#### **6.3.4 Eficacia diagnóstica**

En nuestro estudio encontramos una eficiencia diagnóstica elevada, del 96,14%. Como se describe en “Material y métodos”, la eficacia diagnóstica es la proporción de resultados verdaderos con respecto del total de resultados. Otra forma de definir la ED sería como el porcentaje de pacientes correctamente clasificados, o la probabilidad de que esa prueba diagnóstica acierte en sus conclusiones.

En series antiguas Fisher et al [134] encontró una ED del 90 % y del 94% comparando respectivamente la sección por congelación y la impronta con la histología. Ratawinichitrasin [126] en una serie antigua de 55 casos, encontró una concordancia con la histología definitiva del 98%.

En el trabajo de Llatjós et al [97] con 76 pacientes en nuestro mismo centro, se comparó la impronta con la histología definitiva encontrando una ED del 86,6%. Motomura en 2008 encontró una ED del 94% de la impronta en relación a la histología definitiva [103].

Ya en series más actuales, del 2013, y con OSNA como prueba de referencia diagnóstica, el grupo del China Breast Cancer Clinical Study Group (CBCSG) 001c trial encontró una ED del 92% [132].

**En comparación pues con los resultados presentes en la literatura podemos afirmar que en nuestro estudio la eficacia diagnóstica es muy elevada (96,14%), concluyendo que la impronta citológica clasifica con una alta probabilidad los ganglios en macrometástasis y no macrometástasis correctamente.**

### **6.3.5 ¿A qué se deben los falsos negativos de la impronta?**

Además del incremento en la proporción de micrometástasis, hay otros factores que pueden influir en la presencia de falsos negativos en la impronta citológica:

-El número de secciones examinadas puede influir en la sensibilidad. Incrementar el número de secciones puede evitar la pérdida diagnóstica de micrometástasis y macrometástasis. Sin embargo en el estudio de Creager et se comparó la bisección con la sección cada 4 mm y no se encontraron diferencias significativas en la sensibilidad entre las dos técnicas de sección [133].

-El Carcinoma lobulillar infiltrante(Figura 47) presenta un problema adicional ya que sus células son usualmente de grado histológico bajo, son poco cohesivas y pueden asemejarse morfológicamente a células linfoides. Esto hace que su detección por técnicas citológicas sea dificultosa. Cox et al describieron una

sensibilidad del 38,7 % en la identificación del carcinoma lobulillar comparado con el 55,5% en carcinoma ductal infiltrante [129].

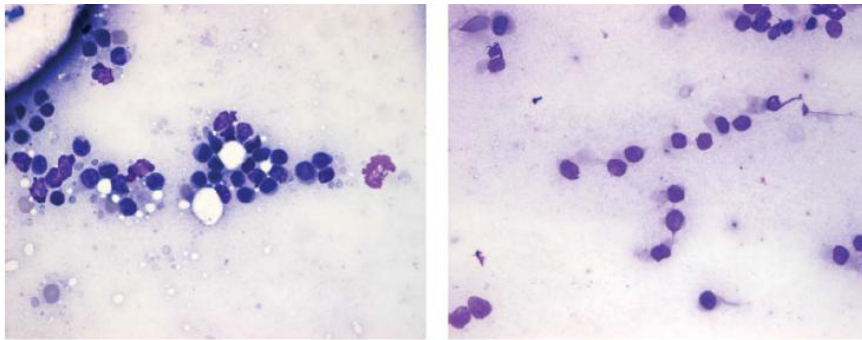


Figura 47. a) Tinción con Giemsa de linfocitos b) Tinción con Giemsa de células de Carcinoma lobulillar

### **6.3.6 Ventajas de la impronta citológica**

¿Qué ventajas aporta entonces la impronta, si no presenta una sensibilidad del 100%?

La impronta citológica se ha propuesto como método para la evaluación diagnóstica por sus ventajas sobre otros métodos tanto moleculares(OSNA), histológicos (corte en congelación) o inmunohistoquímicos. Entre sus ventajas se encuentran :

-Diagnóstico rápido :

**Como se ha comentado en el apartado de resultados el tiempo medio del análisis intraoperatorio por impronta resultó de 28,23 minutos por los 56,4 minutos de OSNA , resultados que fueron estadísticamente significativos.**

Esto será más ampliamente discutido en el apartado 6.5 sobre la discusión del análisis comparativo de costes. También ofrece más rapidez que otras técnicas utilizadas como el análisis histológico por congelación o incluso por IHC cuando la hematoxilina-eosina es negativa [135].

#### -Alto valor predictivo positivo y negativo

**Como hemos comentado con anterioridad, en nuestro estudio, el valor predictivo negativo fue del 95,75%. Esto quiere decir que en el 95,75% de las ocasiones en la que la impronta nos ofrece un resultado de negatividad, tenemos un resultado de OSNA negativo, células tumorales aisladas o micrometástasis, situaciones ante las cuales, no debemos realizar una linfadenectomía axilar.**

El valor predictivo positivo es del 100%.

#### -Conservación del ganglio para diagnóstico definitivo

En el análisis intraoperatorio por impronta se conserva la totalidad del ganglio para el método OSNA o bien para su análisis histológico definitivo. Los resultados obtenidos nos obligan a hacernos la siguiente pregunta. Si la impronta tiene un alto VPN para la ausencia de macrometástasis, ¿nos resulta útil el método OSNA en el diagnóstico intraoperatorio del GC, sabiendo que no vamos a poder disponer del mismo para el análisis histológico definitivo?

Es realmente incierto si la ventaja de OSNA al detectar prácticamente todas las metástasis debido al análisis en su totalidad del tejido del ganglio centinela es clínicamente más importante que el infradiagnóstico de lesiones inferiores a macrometástasis que se produce con la impronta, ya que en estos casos no sería necesario realizar una linfadenectomía.

El análisis del GC por el método OSNA excluye totalmente la posibilidad de analizar el mismo por análisis histológico posterior. Aunque la detección por OSNA de ganglios positivos es ligeramente superior que con la histología, la distinción clínicamente más relevante es entre macrometástasis y no macrometástasis.

En un metaanálisis comparativo entre OSNA e histopatología no hubo diferencia en la proporción de ganglios con macrometástasis [109]. OSNA tuvo una sensibilidad del 87% y una especificidad del 98% para macrometástasis. El

VPP fue del 79% lo que implica que hasta el 21% de los pacientes identificados con macrometástasis por OSNA durante la cirugía se someterían a un vaciamiento axilar, cuando la histología los habría clasificado como no-macrometástasis.

**Utilizar todo el GC para OSNA puede hacernos perder importante información morfológica para el diagnóstico y tratamiento como el tamaño, localización de la metástasis y la extensión extracapsular [135]. Además aunque se encuentra en el 98,2% de los cánceres de mama, no todos los tumores expresan CK-19[137].**

Además OSNA puede no reconocer inclusiones ectópicas benignas epiteliales de la mama en el GC, que pueden desembocar en falsos positivos. La incidencia de esta situación, aunque rara ha sido descrita en varias poblaciones entre el 0,2% y el 6% [138].

### **6.3.7 Desventajas de la impronta citológica :**

-Tasa de falsos negativos . La impronta nos ofrece una baja tasa de falsos negativos, del 3,87 %, situación que conlleva la necesidad de realizar una linfadenectomía axilar en un segundo tiempo. Cabe destacar que en estos casos no es siempre necesario realizar una linfadenectomía axilar en un segundo tiempo. Frecuentemente se decide en comité no llevarlas a cabo, una vez reevaluado cada caso teniendo en cuenta tanto la edad de la paciente, el perfil molecular y el tamaño del tumor. En nuestro estudio tuvimos 9 falsos negativos, 2 casos por año .

-Requiere profesionales expertos en citología, hecho que no es necesario con la técnica OSNA .La técnica OSNA es estandarizada y

reproducibile y su uso no está sujeto a los diferentes protocolos de los centros.

-Aunque en nuestro estudio observamos que la impronta citológica no es menos sensible para detectar macrometástasis en el carcinoma lobulillar, en diferentes publicaciones sí se ha descrito una menor sensibilidad [129].

#### 6.4 Sobre la sensibilidad, especificidad , VPP , VPN y ED de la impronta según la variable clínicopatológica analizada

En nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante tal y como se muestra en la tabla 20.

Aunque no hubo diferencias significativas cabe destacar que la sensibilidad de la impronta tuvo una tendencia a ser superior en mujeres menopáusicas (73,68%) que en no menopáusicas(63,64%) , en T2 (85,71%) que en T1(50%), en perfil luminal A (73,91%) que en luminales-B , triple negativo o HER-2 (50%) y en tumores con Ki-67 >15%(76,92%) que en ki-67 <15%(55,56%).

El valor predictivo negativo superó el 95% en pacientes:

-Menopáusicas

-T2

-Tanto en CDI como en CLI

-Tumores Unifocales

-Perfil Luminal A o Luminal-B no HER-2

-Ki67>15%

En las pacientes en las que encontramos una o varias de estas características la probabilidad de encontrar un GC con micrometástasis, CTA o negativo en OSNA fue superior al 95% si la impronta era negativa.

La revisión de la literatura, coincidiendo con nuestro estudio, confirma que la sensibilidad de la impronta aumenta conforme se incrementa el tamaño del tumor. Este hecho podría ser explicado por la asociación entre tamaño del tumor y tamaño de la metástasis. Zgajnar [139] encontró que la tasa de linfadenectomías axilares en tumores menores a 1 cm fue del 5% , mientras



que la tasa en tumores > a 1 cm fue del 18 % con diferencia estadísticamente significativa. Cohen [140] encontró una correlación positiva entre el tamaño del tumor y la sensibilidad para macrometástasis en cinco estudios. Se esperaba encontrar una proporción menor de micrometástasis en estudios con una media más alta del tamaño del tumor, pero el análisis multivariado mostró que el efecto de la proporción de micrometástasis era predominante. En estudios posteriores se encontró que la sensibilidad disminuía cuando la proporción de micrometástasis aumentaba.

Otras variables pueden influir en la sensibilidad y especificidad de la impronta citológica, como el tipo histológico. Como hemos comentado en apartados anteriores en diversos estudios se confirma una sensibilidad significativamente inferior en la impronta en el caso de carcinoma lobulillar infiltrante respecto del carcinoma ductal infiltrante. Cox et al describieron una sensibilidad del 38,7 % en la identificación del carcinoma lobulillar comparado con el 55,5% en carcinoma ductal infiltrante [129].

A diferencia de la mayoría de estudios en los que la sensibilidad en la identificación del carcinoma lobulillar infiltrante fue significativamente inferior, en nuestro estudio no observamos diferencias en la sensibilidad de la impronta en la identificación de metástasis entre CLI y CDI.

## **6.5 Sobre el análisis bivariado según resultado del GC**

En este objetivo secundario se pretendía estudiar si existía alguna variable de la paciente, clínica o patológica que tuviera relación con la afectación ganglionar.

Como hemos visto en el apartado de resultados se observaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en el tamaño tumoral patológico (T), siendo superior entre las pacientes que presentaron macrometástasis en el GC y las que no la presentaban. No se observaron diferencias significativas para edad, estatus hormonal, tipo y grado histológico, IVL y/o IPN, perfil biológico o ki-67.

Esta relación está bien descrita en la literatura. El diámetro del tumor y el estado de los ganglios linfáticos son indicadores pronósticos independientes. Conforme aumenta el tamaño del tumor, la supervivencia disminuye independientemente del estado de los ganglios linfáticos. A su vez conforme aumenta la afectación ganglionar la supervivencia disminuye independientemente del tamaño del tumor. Se encuentra una relación lineal entre el diámetro del tumor y el porcentaje de casos con afectación de los ganglios linfáticos. Estos resultados sugieren que la progresión de la enfermedad a distancia no se produce exclusivamente a través de los ganglios linfáticos axilares, sino más bien que el estado de los ganglios linfáticos sirve como un indicador de la capacidad del tumor para metastatizar [49].

## **6.6 Sobre los resultados de las variables clínicopatológicas en los GC con macrometástasis según el resultado de la impronta.**

El objetivo de este análisis era comprobar si existían características de las variables clínicopatológicas que nos pudieran ayudar a predecir en qué casos tendríamos más probabilidad de obtener un falso negativo de la impronta.

No hubo diferencias significativas en las variables clínicopatológicas, entre el subgrupo que presentó un falso negativo de la impronta y el subgrupo que presentó un verdadero negativo. En la comparación realizada en pacientes con macrometástasis en el GC, entre falsos negativos y verdaderos positivos, tampoco encontramos diferencias significativas.

Podemos concluir, según los resultados de nuestro estudio, que ninguna diferencia en las variables clínicopatológicas nos ayudan a predecir en qué casos tenemos más probabilidad de obtener un falso negativo de la impronta.

No hemos encontrado en la literatura estudios en los que comparen estos diferentes subgrupos.

## **6.7 Sobre el resultado de las linfadenectomías axilares en el subgrupo de falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta**

El porcentaje de linfadenectomías con ganglios adicionales metastásicos tras GC positivo en nuestro estudio fue del 30,30%. Esta proporción es acorde a la descrita por la mayoría de la literatura al respecto, confirmando así que aproximadamente el 70% de las linfadenectomías realizadas tras la positividad del GC, no presentan ganglios adicionales afectados [141].

No hay referencias en la literatura acerca de si existe relación entre el resultado de la impronta citológica y el resultado del vaciamiento axilar. En nuestro estudio no observamos diferencias estadísticamente significativas en la proporción de vaciamientos con ganglios adicionales metastásicos entre falsos negativos y verdaderos positivos (25% vs 33%), aunque el porcentaje tiende a ser ligeramente superior en estos últimos.

Entre las linfadenectomías axilares con ganglios adicionales positivos, no encontramos diferencias significativas en el número de ganglios afectados. En el subgrupo de verdaderos positivos encontramos un 57,14 % de linfadenectomías con más de 3 ganglios afectados y un 42,8% de linfadenectomías con 1-3 ganglios afectados. En cambio en el subgrupo de falsos negativos no encontramos ninguna linfadenectomía con más de 3 ganglios afectados. Aunque fijamos el nivel de significancia estadística en un 5% , en este contraste obtuvimos una  $p < 0.10$ , situación que nos lleva a pensar que hubiéramos obtenido significancia estadística con una mayor muestra .

**Este último dato es clínicamente relevante ya que, además de encontrar solamente 9 casos (3,87%) en que la impronta presentó un falso negativo respecto a OSNA, se añade el hecho de que en el 75% de éstos no encontramos ganglios adicionales positivos en la LA. Además en el 25 % restante, la carga tumoral fue baja ya que solamente encontramos 1 y 2 ganglios adicionales afectados en las dos linfadenectomías, lo que representó menos del 1% del total de las pacientes (0,84%).**

## **6.8 Sobre los resultados del número de copias de CK19 en el grupo de falsos negativos y verdaderos positivos de la impronta**

Al respecto de este objetivo, al plantear este estudio quisimos comprobar si existía una relación entre el resultado de la impronta citológica y el número de copias de CK-19 detectado por OSNA. La hipótesis planteada era que en aquellos ganglios en los que no nos era posible detectar una macrometástasis por la impronta citológica el número de copias debería ser significativamente inferior que en aquellos en la que sí podíamos detectarla.

Los resultados no hallaron diferencias significativas en cuanto al número de copias entre verdaderos positivos y falsos negativos. La media del nº de copias en el subgrupo de falsos negativos y verdaderos positivos fue de 210.837,77 y 665.472,38 respectivamente. Las medianas fueron de 58.470 y 150.120 respectivamente. El rango mínimo fue de 6.700 y 15.500 respectivamente. El rango máximo fue de 1.000.000 y 4.390.000 respectivamente.

**Estos resultados son clínicamente relevantes ya que parecen mostrar una tendencia de los verdaderos positivos a presentar un mayor número de copias, y por tanto una mayor carga tumoral. No presentan significancia estadística, probablemente debido al tamaño de la muestra.**

En la literatura no encontramos trabajos en los que se planteen el mismo objetivo. Sí que encontramos trabajos en los que se plantea relacionar el nº de copias de CK-19 detectadas por OSNA y el resultado posterior de la linfadenectomía axilar:

-En un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en 9 hospitales españoles por Peg et al. se incluyeron 697 pacientes con cáncer de mama cT1-3N0 a las que se realizaba diagnóstico intraoperatorio de GC por OSNA y posterior linfadenectomía axilar. El análisis de regresión univariante mostró que la carga tumoral total (CTT) ( $p < 0.001$ ) era predictiva del estatus axilar. El análisis de regresión multivariante mostró además que la CTT es un factor predictor independiente de la afectación de los ganglios no centinela. Establecieron un

punto de corte de CTT de 15.000 copias, por debajo del cual la posibilidad de encontrar un vaciamiento sin ganglios adicionales positivos es del 85,5 %(VPN) [119].

-En otro trabajo publicado en 2013, Piñero-Madrona et al. realizó un estudio observacional multicéntrico, incluyendo a 797 pacientes de 23 hospitales españoles con GC positivo a las que les fue realizada una linfadenectomía axilar. El análisis univariado comparando pacientes con o sin afectación de más de 2 ganglios no centinela metastásicos en la linfadenectomía, mostró diferencias significativas en la CTT además de en otros factores como la IVL, la multifocalidad o el tamaño tumoral. El análisis de regresión multivariante confirmó a la CTT como factor predictivo independiente de los otros factores. Escogieron un punto de corte, 10.000 copias, por debajo del cual no hubo cambios relevantes en el VPN [142].

## **6.9 Sobre el resultado del análisis comparativo de costes**

En nuestro hospital, desde la introducción del método OSNA en marzo de 2011, hemos cambiado el protocolo de diagnóstico intraoperatorio. Antes de la introducción de éste, realizábamos el diagnóstico intraoperatorio del GC mediante impronta citológica y el diagnóstico definitivo mediante histología e inmunohistoquímica.

Con la introducción del método OSNA tanto el diagnóstico intraoperatorio como el definitivo del GC se pasó a realizar por esta técnica molecular. Además de evaluar la validez diagnóstica de la impronta frente al estudio molecular del GC como principal objetivo, también valoramos realizar un análisis comparativo de costes de la aplicación del método OSNA.

No hemos encontrado ningún estudio que valore la comparación de costes de la aplicación de OSNA frente a la impronta y la histología definitiva, así que en este aspecto nuestro estudio es original. Sí que encontramos en la literatura

diversos estudios que realizan un análisis coste-beneficio comparando la introducción de OSNA como diagnóstico intraoperatorio frente a realizar únicamente el diagnóstico de forma diferida. En estos estudios, obviamente, OSNA confiere una gran ventaja, ya que evita, en el caso de obtener un GC positivo, una segunda intervención para realizar la linfadenectomía axilar. Estos son los estudios:

1) Un estudio retrospectivo español de Guillén-Paredes et al. publicado en 2010 comparó los costes entre aplicar el diagnóstico intraoperatorio con el método OSNA y no realizarlo y analizar el diagnóstico definitivo con histología . Se incluyeron 45 pacientes en el grupo de la histología y 35 en el grupo de OSNA. Concluyeron que aplicar el método OSNA de forma intraoperatoria redujo la cantidad de días de ingreso, la duración de la cirugía (contaron primera cirugía y reintervención por GC positivo) y se consiguió un ahorro medio por paciente de 439,67 euros. Destaca en este estudio, no obstante, que el tiempo quirúrgico de la primera intervención, fue significativamente mayor en el grupo de OSNA, como en nuestro estudio. También llama la atención que el coste del análisis del GC por histología e IHQ fue mayor que por OSNA. El precio de referencia de OSNA estaba tomado de una publicación del año 2001 a pesar de ser un estudio realizado en 2010[143].

2) Un estudio prospectivo británico de Cuttress et al publicado en 2010 realizó un análisis económico con tres modelos : linfadenectomía en todos los casos , GC y linfadenectomía diferida en caso de positividad y GC con diagnóstico intraoperatorio y linfadenectomía si es necesaria. El método de diagnóstico utilizado en este estudio fue GeneSearch BLN (método molecular que mide mamaglobina y CK19) y no OSNA .Los autores concluyeron que la introducción de técnicas moleculares producen un incremento del coste de unas 300 £ por paciente [121].

3) Un estudio retrospectivo francés de Raia-Barjat et al publicado en 2014 comparó 82 pacientes con GC analizado de forma diferida con 86 pacientes con el GC analizado por OSNA. Los costes se analizaron por 3 vías: coste de la cirugía, hospitalización y coste histopatológico, al igual que el análisis

comparativo de costes de nuestro estudio. El tiempo y el coste quirúrgico fue ligeramente inferior en el grupo de histopatología. El coste de la técnica de diagnóstico del GC fue significativamente superior en el grupo de OSNA. El coste de hospitalización fue significativamente superior en el grupo de la histopatología. En resumen, concluyeron que los costes totales no son significativamente diferentes entre los dos grupos, por lo que la introducción de técnicas moleculares no aumenta el coste y evita una segunda cirugía en el 20% de los casos[144].

4) En 2015 se publicó una revisión sistemática realizada por Huxley para la National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme (PROSPERO CRD42012002889). Se evaluaron 17 estudios que valoran la precisión diagnóstica de las técnicas moleculares, 15 sobre OSNA y 2 sobre Metasin(GeneSearch BLN). El método OSNA presentó una sensibilidad y especificidad del 84,5% y 91,8% respectivamente respecto a la histopatología definitiva y proporcionó un ahorro en costes de 498 £ por paciente. No obstante concluyeron que el método OSNA no era rentable para el diagnóstico intraoperatorio de metástasis en los GC. OSNA fue menos preciso que la histopatología y la consiguiente pérdida de beneficios para la salud en este grupo de pacientes no se compensó con beneficios para la salud en otras partes del sistema sanitario que se pudieran obtener con el ahorro realizado. La evidencia sobre Metasin fue insuficiente para evaluar su rentabilidad[120].

Queda claro en dos de los estudios arriba citados, en el de Guillén-Paredes y en el de Raia-Barjat, que la introducción de los métodos moleculares comporta un aumento en el tiempo quirúrgico. A este respecto, además de en nuestro estudio, Chaudhry et al., en un estudio prospectivo con 212 pacientes, encontró un tiempo quirúrgico adicional medio de 20 minutos. No obstante, este autor lo encuentra aceptable ya que así evita una segunda cirugía en un proceso quirúrgico adicional [145].



**El coste adicional de introducir OSNA en el diagnóstico intraoperatorio resultó en un incremento estadísticamente significativo del tiempo quirúrgico y en un incremento de su coste económico. Este incremento de coste no se vio compensado por el beneficio del ahorro de la hospitalización y la reintervención en los falsos negativos detectados por OSNA.**



## 7. CONCLUSIONES



1. La impronta citológica tuvo una buena sensibilidad para detectar macrometástasis frente a OSNA. Encontramos un elevado valor predictivo negativo y la más alta eficacia diagnóstica observada en los estudios llevados a cabo hasta la fecha.
2. La sensibilidad de la impronta tuvo una tendencia a ser superior en mujeres menopáusicas, en tumores mayores de 2 cm (T2), en perfil biológico luminal A y en tumores con Ki-67 >15%, aunque sin diferencias significativas.
3. El tamaño tumoral patológico (pT) fue superior en las pacientes que presentaron macrometástasis respecto a aquellas que no la presentaron.
4. En el análisis de las variables clínicopatológicas entre el subgrupo de falsos negativos y verdaderos negativos y a su vez entre el subgrupo de falsos negativos y verdaderos positivos no se encontraron diferencias.
5. En el estudio comparativo realizado sobre el resultado de las linfadenectomías axilares, encontramos que en los falsos negativos de la impronta, la mayoría de éstas no presentaban ganglios adicionales metastásicos y cuando se hallaban presentaban una baja carga tumoral.
6. La media del número de copias de CK19 en el subgrupo de verdaderos positivos de la impronta fue el doble que en el de falsos negativos, confirmando la tendencia en estos últimos a presentar una menor carga tumoral.
7. El tiempo quirúrgico empleado por paciente para el diagnóstico intraoperatorio del GC mediante OSNA fue el doble que mediante impronta citológica. La utilización del método OSNA conllevó un aumento del tiempo quirúrgico equivalente a entre 3 y 4 sesiones quirúrgicas por año. El diagnóstico intraoperatorio del GC mediante OSNA comportó un coste adicional por paciente, incluso teniendo en cuenta el beneficio de evitar la

linfadenectomía axilar en un segundo tiempo, debido a la baja tasa de falsos negativos de la impronta.

**La impronta citológica en el diagnóstico intraoperatorio del GC es una técnica válida y segura en comparación con el método OSNA dada su buena sensibilidad, elevada especificidad y a su alto valor predictivo.**

## 8. APLICABILIDAD CLÍNICA Y RELEVANCIA DEL ESTUDIO





En aquellos hospitales donde se cuenta con la presencia de citopatólogos expertos, el diagnóstico intraoperatorio del ganglio centinela se puede llevar a cabo solamente mediante la técnica de la impronta citológica, ya que en este estudio se ha comprobado que es una técnica con gran exactitud y precisión diagnóstica.

Ofrece la ventaja para el cirujano de requerir un menor tiempo para el diagnóstico intraoperatorio del GC y así contar con un mayor aprovechamiento de los recursos hospitalarios destinados al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.

Se han encontrado diferencias clínicamente relevantes pero no significativas en varios resultados, probablemente debido al tamaño de la muestra.

El diagnóstico intraoperatorio del GC por impronta permite conservar el ganglio en su totalidad y la posibilidad de obtener en la posterior evaluación histopatológica, diagnósticos relevantes para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

Con la impronta citológica se obtiene una baja tasa de falsos negativos y además, en éstos, la linfadenectomía axilar presenta una baja carga tumoral .



## 9. ANEXOS



## 9.1 Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b>	Categorías BIRADS.....	<b>27</b>
<b>Tabla 2.</b>	Tumor primario(T).....	<b>29</b>
<b>Tabla 3.</b>	Ganglios regionales (N).....	<b>30</b>
<b>Tabla 4.</b>	Ganglios regionales, clasificación patológica (pN).....	<b>31</b>
<b>Tabla 5.</b>	Metástasis (M).....	<b>32</b>
<b>Tabla 6.</b>	Clasificación por Estadio.....	<b>32</b>
<b>Tabla 7.</b>	Clasificación del CDIS.....	<b>34</b>
<b>Tabla 8.</b>	Clasificación molecular del cáncer de mama.....	<b>39</b>
<b>Tabla 9.</b>	Indicación de tratamiento según subtipo molecular.....	<b>51</b>
<b>Tabla 10.</b>	Resultados de la impronta en diferentes series , tomando al análisis histológico definitivo como Gold Standard para la comparación.....	<b>65</b>
<b>Tabla 11.</b>	Resultado cualitativo del método OSNA según el nº de copias.....	<b>66</b>
<b>Tabla 12.</b>	Resultados del análisis histológico y OSNA en diferentes series , tomando a OSNA como Gold Standard para la comparación.....	<b>68</b>
<b>Tabla 13.</b>	Método del análisis final comparativo de costes.....	<b>101</b>
<b>Tabla 14.</b>	Características de las pacientes.....	<b>107</b>
<b>Tabla 15.</b>	Cambio de frecuencia de los distintos Tamaños tumorales (T).....	<b>108</b>
<b>Tabla 16.</b>	Infraestadificación y sobreestadificación del tamaño tumoral (T).....	<b>109</b>
<b>Tabla 17.</b>	Resultado global del análisis intraoperatorio por paciente.....	<b>113</b>
<b>Tabla 18.</b>	Resultado final del análisis intraoperatorio por paciente eliminando los resultados no concluyentes por impronta y categorizando OSNA en macrometástasis-No macrometástasis.....	<b>115</b>
<b>Tabla 19.</b>	Sensibilidad , Especificidad , Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo.....	<b>116</b>

<b>Tabla 20.</b>	Curva ROC.....	<b>117</b>
<b>Tabla 21.</b>	Sensibilidad(S) , Especificidad(E) , Valor Predictivo Positivo(VPP) , Valor Predictivo Negativo(VPN) y Eficacia diagnóstica (ED) analizada por variables clínicopatológicas.....	<b>119</b>
<b>Tabla 22.</b>	Análisis bivariante según el resultado de GC :No macrometástasis / Macrometástasis.....	<b>122</b>
<b>Tabla 23.</b>	Análisis variables según el resultado de la impronta: Falso negativo /Verdadero negativo.....	<b>126</b>
<b>Tabla 24.</b>	Análisis variables según el resultado de la impronta: Falso negativo /Verdadero positivo.....	<b>129</b>
<b>Tabla 25.</b>	Análisis estadístico de la diferencia entre el tiempo del informe de OSNA y el tiempo del informe de la impronta.....	<b>143</b>
<b>Tabla 26.</b>	Diferencia global tiempo quirúrgico OSNA vs impronta.....	<b>144</b>
<b>Tabla 27.</b>	Beneficio neto en términos de tiempo quirúrgico.....	<b>145</b>
<b>Tabla 28.</b>	Beneficio neto en términos de tiempo quirúrgico agrupado por sesiones quirúrgicas.....	<b>145</b>
<b>Tabla 29.</b>	Cálculo del coste del tiempo quirúrgico utilizando OSNA.....	<b>146</b>
<b>Tabla 30.</b>	Cálculo del coste por ganglio analizado y coste total.....	<b>148</b>
<b>Tabla 31.</b>	Estancia hospitalaria linfadenectomías axilares.....	<b>149</b>
<b>Tabla 32.</b>	Coste linfadenectomía axilar en 2º tiempo quirúrgico por falso negativo impronta.....	<b>150</b>

## 9.2 Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b>	Evolución nº nuevos casos cáncer de mama en España.(1992-2002)...	<b>20</b>
<b>Figura 2.</b>	Evolución mortalidad por cáncer de mama en España.(1990-2002).....	<b>20</b>
<b>Figura 3.</b>	Tejido mamario denso.....	<b>22</b>
<b>Figura 4.</b>	Nódulo sospechoso (BIRADS 5) en mamografía de cribado.....	<b>25</b>
<b>Figura 5.</b>	Nódulo sospechoso por ecografía.....	<b>26</b>
<b>Figura 6.</b>	Biopsia con aguja gruesa.....	<b>27</b>
<b>Figura 7.</b>	Tumor multicéntrico diagnosticado por RMN.....	<b>28</b>
<b>Figura 8.</b>	Carcinoma ductal in situ.....	<b>34</b>
<b>Figura 9.</b>	Carcinoma ductal infiltrante.....	<b>36</b>
<b>Figura 10.</b>	Carcinoma lobulillar infiltrante.....	<b>36</b>
<b>Figura 11.</b>	Positividad para receptores de estrógeno por IHQ.....	<b>43</b>
<b>Figura 12.</b>	Numerosas células teñidas con el anticuerpo monoclonal anti Ki-67.....	<b>44</b>
<b>Figura 13.</b>	Pronóstico de los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama...	<b>45</b>
<b>Figura 14.</b>	Cirugía del cáncer de mama.....	<b>47</b>
<b>Figura 15.</b>	Acelerador para radioterapia intraoperatoria.....	<b>49</b>
<b>Figura 16.</b>	Respuesta parcial de tumor multifocal tras neoadyuvancia.....	<b>52</b>
<b>Figura 17.</b>	Drenaje linfático del tumor al ganglio centinela.....	<b>55</b>
<b>Figura 18.</b>	Detección intraoperatoria del ganglio centinela.....	<b>56</b>
<b>Figura 19.</b>	Clasificación de Bedi de sospecha de afectación axilar por ecografía.....	<b>60</b>
<b>Figura 20</b>	Secciones a intervalos de 2 mm para realización de la impronta.....	<b>63</b>
<b>Figura 21.</b>	(a) y (b) Metástasis de carcinoma en impronta citológica.....	<b>63</b>

<b>Figura 22.</b>	Sistema automatizado de detección en tiempo real OSNA.....	<b>66</b>
<b>Figura 23.</b>	Proceso de reacción de amplificación del Método OSNA.....	<b>67</b>
<b>Figura 24.</b>	Linfogammagrafía previa ala cirugía para localización del ganglio centinela.....	<b>90</b>
<b>Figura 25.</b>	Esquema del procedimiento quirúrgico.....	<b>91</b>
<b>Figura 26.</b>	Secciones a intervalos de 2 mm para realización de la impronta.....	<b>92</b>
<b>Figura 27.</b>	Tipo de cirugía.....	<b>108</b>
<b>Figura 28.</b>	Número de ganglios extraídos.....	<b>110</b>
<b>Figura 29.</b>	Resultado de los GC analizados por impronta .....	<b>110</b>
<b>Figura 30.</b>	Resultado de los GC analizados por OSNA.....	<b>111</b>
<b>Figura 31.</b>	Comparación resultados ganglios analizados por Impronta frente a OSNA.....	<b>112</b>
<b>Figura 32.</b>	Selección de pacientes para análisis de precisión diagnóstica.....	<b>114</b>
<b>Figura 33.</b>	Curva ROC Impronta-OSNA.....	<b>117</b>
<b>Figura 34.</b>	Diagrama de cajas de los ganglios extraídos linfadenectomías.....	<b>130</b>
<b>Figura 35.</b>	Esquema del resultado de las linfadenectomías axilares.....	<b>132</b>
<b>Figura 36.</b>	Esquema del resultado de las linfadenectomías axilares según resultado Impronta /OSNA.....	<b>133</b>
<b>Figura 37.</b>	Diferencias resultado LA según subgrupo VP/FN.....	<b>135</b>
<b>Figura 38.</b>	Diferencias nº ganglios positivos según subgrupo VP/FN.....	<b>136</b>
<b>Figura 39.</b>	Nº de copias en ganglios positivos por OSNA.....	<b>138</b>
<b>Figura 40.</b>	Nº de copias en ganglios con diagnóstico de macrometástasis por OSNA.....	<b>139</b>
<b>Figura 41.</b>	Nº de copias en ganglios con diagnóstico de micrometástasis por OSNA	<b>139</b>
<b>Figura 42.</b>	Distribución del nº de copias en verdaderos positivos(VP) y falsos negativos(FN).....	<b>140</b>



<b>Figura 43.</b>	Tiempo del resultado de la impronta.....	<b>142</b>
<b>Figura 44.</b>	Tiempo del resultado del método OSNA.....	<b>142</b>
<b>Figura 45.</b>	Resultado final del análisis coste-efectividad.....	<b>152</b>
<b>Figura 46.</b>	Diseño del estudio.....	<b>156</b>
<b>Figura 47.</b>	a y b: a)Tinción con Giemsa de linfocitos b)Tinción con Giemsa de células de Carcinoma lobulillar.....	<b>164</b>

### 9.3\_Hoja de recogida de datos

Nº CASO	
Nº HISTORIA	
EDAD	
MENOPAUSIA	SI NO
Estadío Clínico-radiológico (T)	
TIPO HISTOLÓGICO	
Observaciones	
GRADO	
Receptores estrógenos	
Receptores progesterona	
HER-2	
Ki67	
Invasión vasculolinfática	
Invasión perineural	
Estadío patológico (pT)	
TIPO CIRUGÍA	Conservadora/radical
Nº Ganglios centinela extraídos	
IMPRONTA GC1	
IMPRONTA GC2	
IMPRONTA GC3	
OSNA GC1	
OSNA GC2	
OSNA GC3	
TIEMPO IMPRONTA(min)	
TIEMPO OSNA(min)	
Nº COPIAS	
Linfadenectomía axilar	SI NO
Resultado en ganglios linfadenectomía axilar	POSITIVO/NEGATIVO
Observaciones	
GANGLIOS + EN VAX	
Requiere una 2º intervención?	SI/NO
Tiempo (min) reintervención	

## 9.4 Consentimiento informado



Nº Historia:

Sr./a: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de  
edad

(Nombre y apellidos del paciente)

con domicilio: \_\_\_\_\_ y DNI. nº:

Sr./a: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de  
edad

(Nombre y apellidos)

con domicilio: \_\_\_\_\_ y DNI. nº:

en calidad de (representante legal, familiar o allegado)

### DECLARO

Que el/la Dr./Dra: \_\_\_\_\_ me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación, al tratamiento quirúrgico: **BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA** correspondiente a la mama afectada.

1.- Se me ha informado que tengo en mi pecho \_\_\_\_\_ un cáncer. Mediante este procedimiento se pretende extirpar y analizar microscópicamente el ganglio centinela para conocer en qué estadio se encuentra el cáncer. Este ganglio es el primero que se ve afectado por células cancerosas en el caso que el tumor que tengo en el pecho progrese hacia los ganglios linfáticos. Por tanto el objetivo de esta técnica es estudiarlo evitando en principio la extirpación de los otros ganglios linfáticos.

2 – Para la realización de esta técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela, se precisa la inyección en el tumor y/o en la glándula mamaria afectada, de un Isótopo radioactivo y la realización de una gammagrafía de cuyos riesgos me informaran adecuadamente en el Servicio de Medicina Nuclear.

4 – Estoy advertida que en caso de que la biopsia del ganglio centinela sea positiva, es decir, que se detecte la presencia de células cancerosas en el mismo, sería necesario realizar la extirpación de los otros ganglios linfáticos de la axila. En este caso, la extirpación de los ganglios axilares puede realizarse en el mismo acto operatorio. La detección se realiza utilizando dos técnicas: la primera, citológica y una segunda molecular que confirma la primera. Ambas son realizadas en el mismo tiempo quirúrgico y se realizará la linfadenectomía axilar cuando el resultado de la técnica molecular sea positivo para macrometástasis.

5-De acuerdo con lo que establece la Ley Orgánica sobre el consentimiento informado, los datos personales que facilitan en este formulario serán objeto de tratamiento y se incluirán en ficheros. Podrán ser aplicadas única y exclusivamente, con la finalidad de un proyecto docente o de investigación que en ningún caso comportaría riesgo adicional para la salud, con la posibilidad de ejercer el derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición.

6– El médico me ha advertido que el procedimiento requiere la administración de anestesia y que es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la transfusión de sangre y/o hemoderivados, de cuyos riesgos me informaran los Servicios de Anestesia y Hematología.

7– El médico me ha informado que en el caso de no detectarse con los procedimientos nombrados anteriormente (Medicina Nuclear y/o inyección de colorante), la presencia del ganglio centinela, se pasaría directamente en el acto operatorio a la extirpación de los ganglios axilares del mismo lado donde se encuentra el cáncer con el objetivo de analizarlos y conocer en qué estadio se encuentra.

8– En el caso que se hubiera de realizar la extirpación de los ganglios axilares, se me ha advertido que se me podría presentar en la extremidad superior

correspondiente, a corto o largo plazo (de semanas a varios años después de la intervención), unas complicaciones específicas de esta técnica como son: dificultades en la movilidad de la extremidad correspondiente, trastornos de la sensibilidad en la piel de áreas cercanas a la herida y cara interna del brazo, aparición de hinchazón crónica de la extremidad superior correspondientes (linfedema). Estas complicaciones pueden ser permanentes a pesar de las diferentes alternativas terapéuticas que se apliquen.

9– El médico me ha explicado que realizará las técnicas precisas para prevenir la aparición de posibles complicaciones como son el sangrado, la acumulación de líquido de suero en las heridas o bien la infección de las mismas. No obstante estas complicaciones, a pesar de las medidas preventivas, pueden aparecer i en este caso se necesitaría una cirugía urgente. La realización del procedimiento puede ser filmada y fotografiada con finalidades científicas o didácticas.

10 – Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los propios derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento; poco graves y frecuentes: Infección, sangrado de la herida, retención de líquido en las heridas, formación de hematoma flebitis, dolor prolongado en la zona de la operación. También disfunciones sexuales y psicológicas derivadas de la alteración en la imagen corporal. Trastornos del sueño. Se me ha explicado que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, antibióticos etc.) pero pueden llegar a requerir una intervención generalmente de urgencia o diferida incluyendo un riesgo mínimo de mortalidad.

11– El médico me ha advertido que a pesar del uso de una técnica correcta y el tratamiento complementario que pueda corresponder en mi caso (Radioterapia y/o Quimioterapia y/o Hormonoterapia). se pueda presentar la reproducción del cáncer localmente o bien a distancia.

12 – El médico me ha indicado la necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapulsos, medicaciones que esté tomando en la actualidad o cualquier otra circunstancia.



(Nombre y apellidos del paciente)

con domicilio:

y DNI. nº:

Sr./a:  
edad

de                      años                      de

(Nombre y apellidos)

con domicilio:

y DNI. nº:

en calidad de (representante legal, familiar o allegado)

**REVOCO** el consentimiento prestado en esta fecha y no deseo seguir el tratamiento que doy en esta fecha por finalizado.

En,                      de                      de

Firmado: El/la Médico

Firmado: Paciente

Firmado: Representante  
legal, familiar o cercano





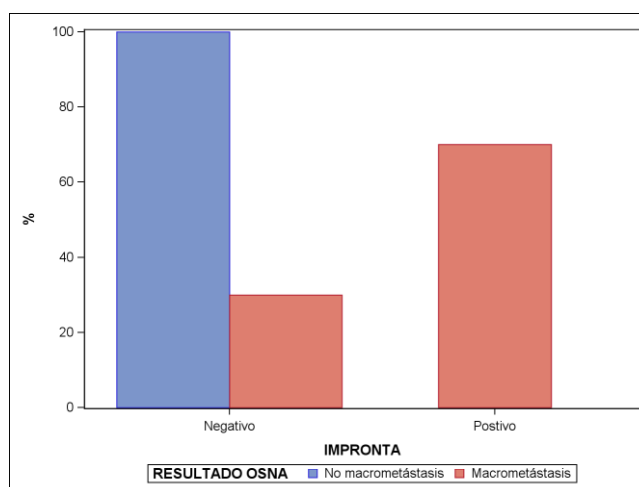
## 9.5 Análisis estadístico

### A.PRECISIÓN DIAGNÓSTICA GLOBAL DE LA IMPRONTA

#### 1 RESULTADOS GLOBAL PRECISIÓN DIAGNÓSTICA

##### 1.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPP-VPN

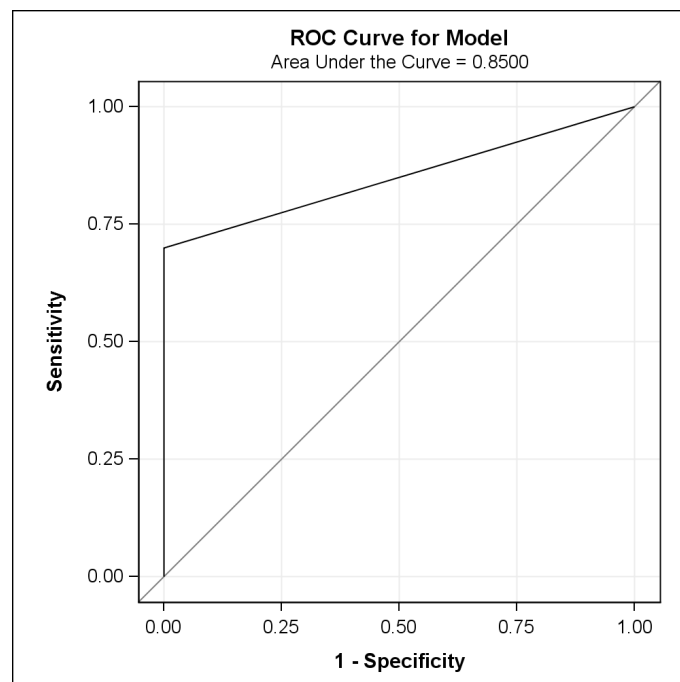
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	203	9	212
	87.12	3.86	90.99
	95.75	4.25	
	100.00	30.00	
Positivo	0	21	21
	0.00	9.01	9.01
	0.00	100.00	
	0.00	70.00	
Total	203	30	233
	87.12	12.88	100.00



Resultados:

		95%	
	Estimate	Confidence intervals	
Sensibilidad	70.00%	53.60%	86.40%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	95.75%	93.03%	98.47%
ED	96.14%	93.67%	98.61%

1.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.850	0.0425	0.7666 0.9334	0.7000	1.0000	0.157	

El AUC es 0.85 con un intervalo de confianza del 95% (0.7666, 0.9334).

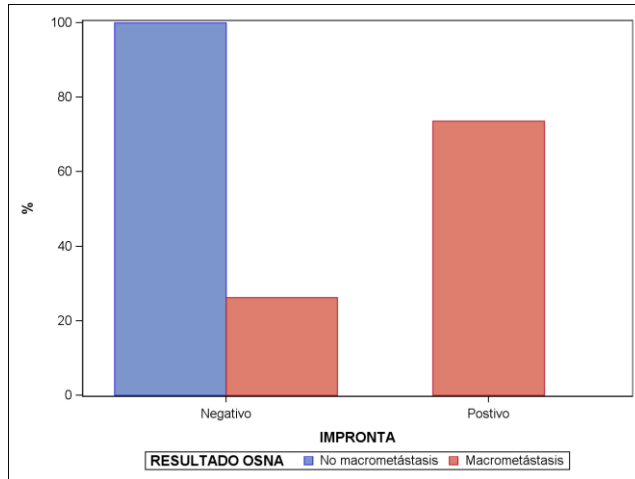
## B.PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LA IMPRONTA SEGÚN VARIABLE CLÍNICOPATOLÓGICA

### 2 RESULTADOS SEGÚN MENOPAUSIA

#### 2.1 MENOPAUSIA

##### 2.1.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPP-VPN

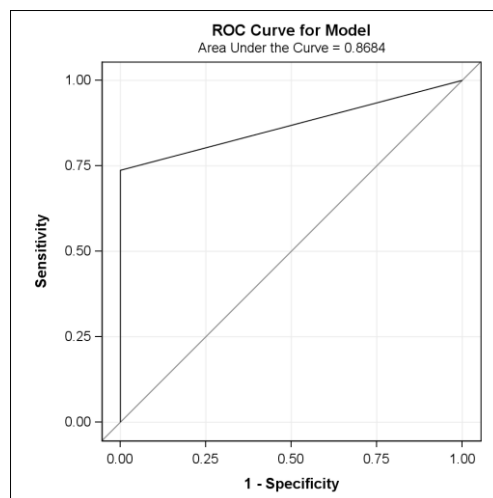
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	149 88.69 96.75 100.00	5 2.98 3.25 26.32	154 91.67
Positivo	0 0.00 0.00 0.00	14 8.33 100.00 73.68	14 8.33
Total	149 88.69	19 11.31	168 100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	73.68%	53.88%	93.48%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	96.75%	93.95%	99.55%
ED	97.02%	94.45%	99.59%

2.1.2 CURVA ROC



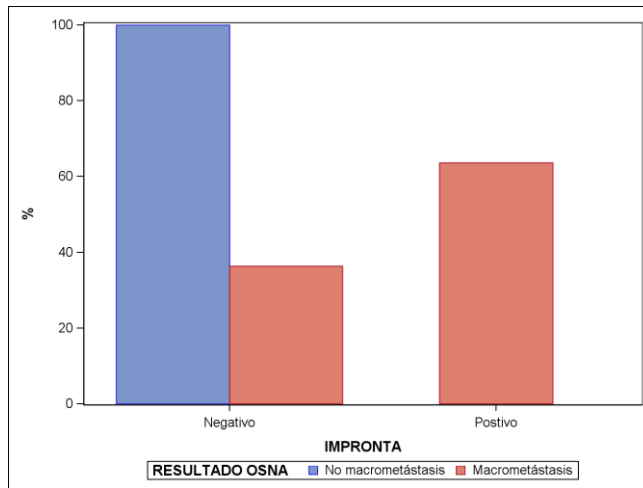
ROC Association Statistics							
ROC Model	Area	Mann-Whitney		Somers' D		Tau-a	
		Standard Error	95% Wald Confidence Limits	(Gini)	Gamma		
IMPRONTA	0.8684	0.0519	0.7667	0.9701	0.7368	1.0000	0.1487

El AUC es 0.8684 con un intervalo de confianza del 95% (0.7667, 0.9701).

## 2.2 NO MENOPAUSIA

### 2.2.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPP-VPN

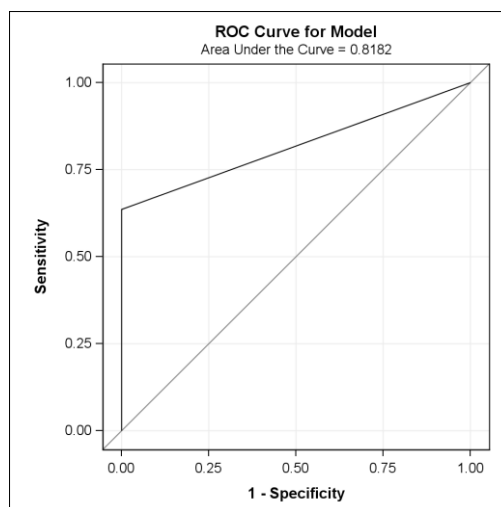
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	54	4	58
	83.08	6.15	89.23
	93.10	6.90	
	100.00	36.36	
Positivo	0	7	7
	0.00	10.77	10.77
	0.00	100.00	
	0.00	63.64	
Total	54	11	65
	83.08	16.92	100.0



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	63.64%	35.21%	92.07%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	93.10%	86.58%	99.62%
ED	93.85%	88.01%	99.69%

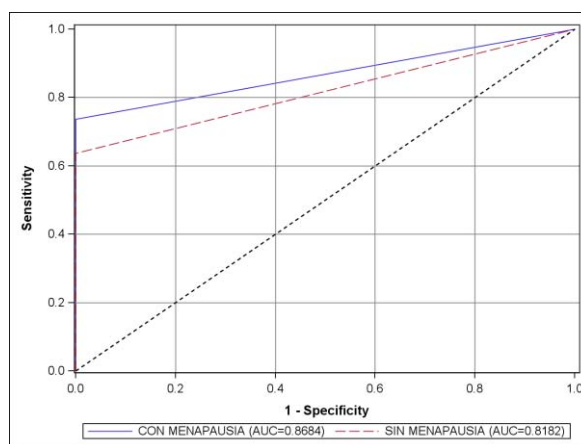
## 2.2.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics						
Mann-Whitney						
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a
IMRPONTA	0.8182	0.0761	0.6691 0.9673	0.6364	1.0000	0.1817

El AUC es 0.8182 con un intervalo de confianza del 95% de (0.6691, 0.9673).

### 2.3 COMPARACIÓN RESULTADOS



	Area	95% Wald Confidence Limits
IMPRONTA MENOPAUSIA	0.8684	0.7667 0.9701
IMRPONTA NO MENOPAUSIA	0.8182	0.6691 0.9673

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la impronta para las mujeres con o sin menopausia, dado que los intervalos de confianza para el AUC en cada caso se solapan.

### 3 RESULTADOS SEGÚN ESTADIO

#### 3.1.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

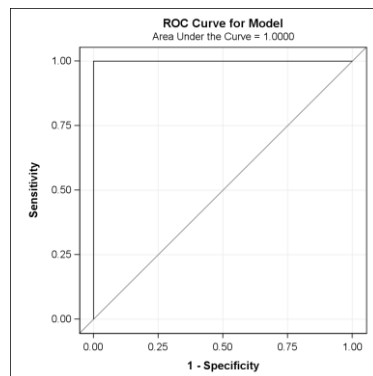
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Negativo	7	0	7
	87.50	0.00	87.50
	100.00	0.00	
	100.00	0.00	
Positivo	0	1	1
	0.00	12.50	12.50
	0.00	100.00	
	0.00	100.00	
Total	7	1	8
	87.50	12.50	100.00

Resultados:



		95%	
	Estimate	Confidence intervals	
Sensibilidad	100.00%	.	.
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	100.00%	.	.
ED	100.00%	.	.

### 3.1.2 CURVA ROC

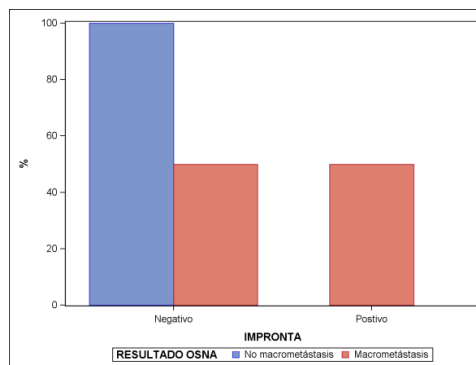


El AUC=1 dado, que en todos los casos de este estadio clínico-radiológico, el resultado de la impronta y del OSNA coinciden.

### 3.2 T1

#### 3.2.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

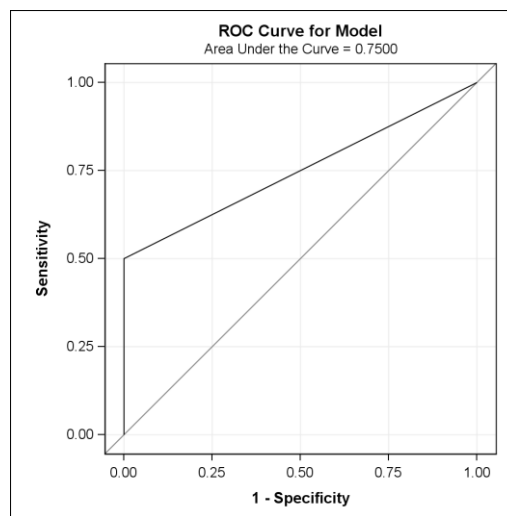
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	129	7	136
	90.21	4.90	95.10
	94.85	5.15	
	100.00	50.00	
Positivo	0	7	7
	0.00	4.90	4.90
	0.00	100.00	
	0.00	50.00	
Total	129	14	143
	90.21	9.79	100.00



Resultados:

		95%	
	Estimate	Confidence intervals	
Sensibilidad	50.00%	23.81%	76.19%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	94.85%	91.14%	98.56%
ED	95.10%	91.56%	98.64%

### 3.2.2 CURVA ROC



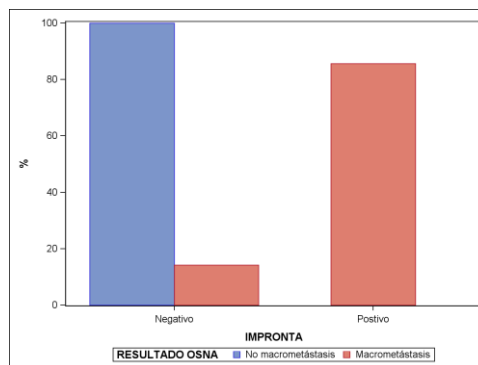
ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.7500	0.0693	0.6141 0.8859	0.5000	1.0000	0.0889	

El AUC es 0.75 y el intervalo de confianza del 95% es (0.6141, 0.8859)

### 3.3 T2

#### 3.3.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

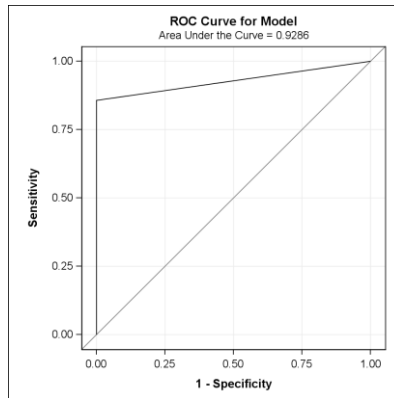
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	65	2	67
	82.28	2.53	84.81
	97.01	2.99	
	100.00	14.29	
Positivo	0	12	12
	0.00	15.19	15.19
	0.00	100.00	
	0.00	85.71	
Total	65	14	79
	82.28	17.72	100.00



Resultados:

	95%		
	Estimate	Confidence intervals	
Sensibilidad	85.71%	67.38%	100.00%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	97.01%	92.93%	100.00%
ED	97.47%	94.01%	100.00%

### 3.3.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.9286	0.0485	0.8335 1.0000	0.8571	1.0000	0.2532	

El AUC=0.9286 con un intervalo de confianza del 95% es (0.8335, 1).

### 3.4 T3

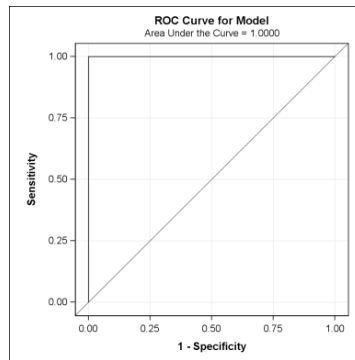
#### 3.4.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	2	0	2
	66.67	0.00	66.67
	100.00	0.00	
	100.00	0.00	
Positivo	0	1	1
	0.00	33.33	33.33
	0.00	100.00	
	0.00	100.00	
Total	2	1	3
	66.67	33.33	100.00

Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	100.00%	.	.
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	100.00%	.	.
ED	100.00%	.	.

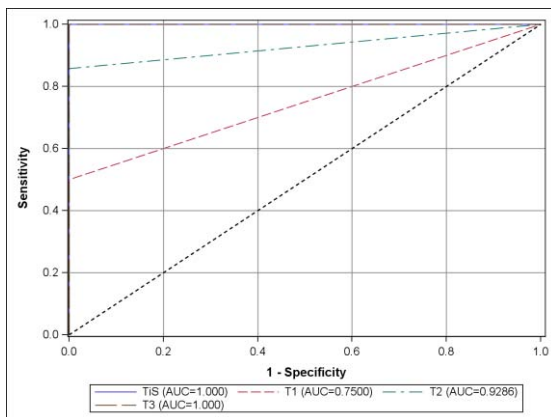
### 3.4.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
ROC Model	Area	Mann-Whitney		Somers'			Tau-a
		Standard Error	95% Wald Confidence Limits	D (Gini)	Gamm a		
IMPRONTA	1.0000	2.22E-16	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.6667

Obtenemos un AUC=1.

### COMPARACIÓN RESULTADOS



	95% Wald Area Confidence Limits		
IMPRONTA TiS	1.0000	1.0000	1.0000
IMPRONTA T1	0.7500	0.6141	0.8859
IMPRONTA T2	0.9286	0.8335	1.0000
IMPRONTA T3	1.0000	1.0000	1.0000

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la impronta para el estadio clínico-radiológico, dado que los intervalos de confianza para el AUC en cada caso se solapan

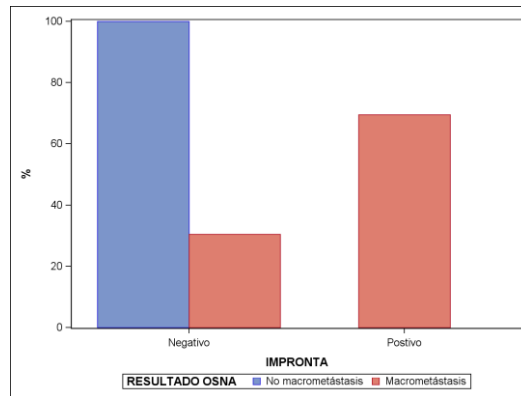
#### 4 RESULTADOS SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO

##### 4.1 CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

##### 4.1.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	166	7	173
	87.83	3.70	91.53
	95.95	4.05	
	100.00	30.43	
Positivo	0	16	16
	0.00	8.47	8.47
	0.00	100.00	
	0.00	69.57	
Total	166	23	189
	87.83	12.17	100.00

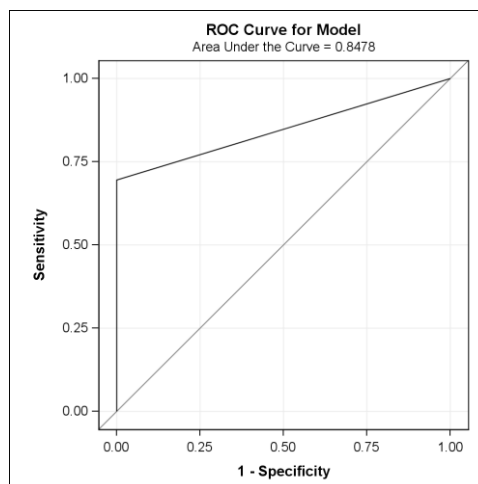




Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	69.57%	50.77%	88.37%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	95.95%	93.01%	98.89%
ED	96.30%	93.61%	98.99%

#### 4.1.2 CURVA ROC



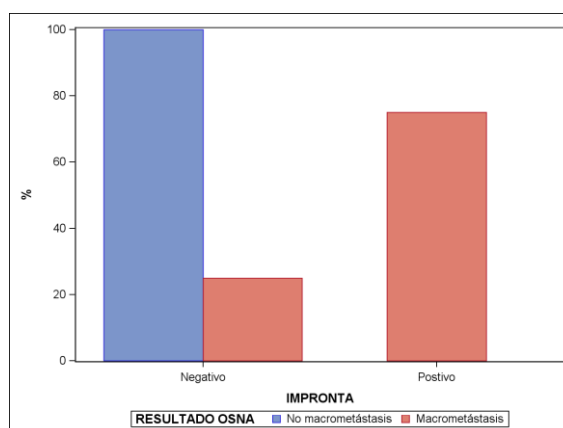
ROC Association Statistics						
Mann-Whitney						
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a
IMPRONTA	0.8478	0.0491	0.7517 0.9440	0.6957	1.0000	0.1495

El AUC=0.8478 con un intervalo de confianza del 95% de (0.7517, 0.9440).

## 4.2 CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

### 4.2.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

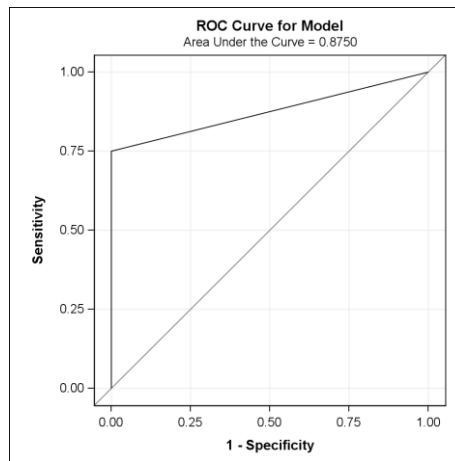
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	21	1	22
	84.00	4.00	88.00
	95.45	4.55	
	100.00	25.00	
Positivo	0	3	3
	0.00	12.00	12.00
	0.00	100.00	
	0.00	75.00	
Total	21	4	25
	84.00	16.00	100.00



Resultados:

		95%	
	Estimate	Confidence intervals	
Sensibilidad	75.00%	32.56%	100.00%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	95.45%	86.74%	100.00%
ED	96.00%	88.32%	100.00%

4.2.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.8750	0.1250	0.6300 1.0000	0.7500	1.0000	0.2100	

El AUC de la prueba es 0.8750 con un intervalo de confianza del 95% de (0.63, 1).

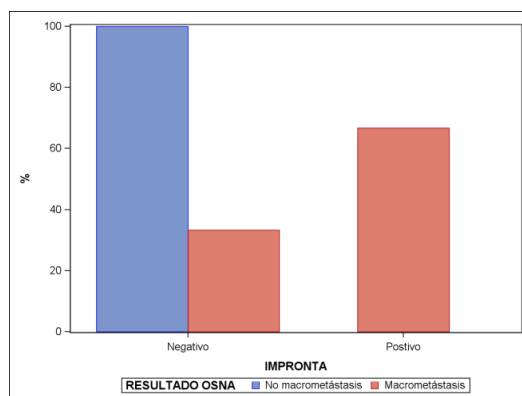
### 4.3 CARCINOMA DUCTAL IN SITU

Solo hay dos casos y en ambos el resultado de la impronta es negativo y el resultado del OSNA es no macrometástasis.

### 4.4 OTROS

#### 4.4.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

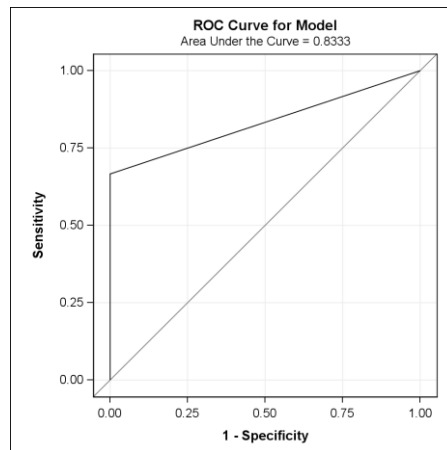
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	14	1	15
	82.35	5.88	88.24
	93.33	6.67	
	100.00	33.33	
Positivo	0	2	2
	0.00	11.76	11.76
	0.00	100.00	
	0.00	66.67	
Total	14	3	17
	82.35	17.65	100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	66.67%	13.33%	100.00%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	93.33%	80.70%	100.00%
ED	94.12%	82.94%	100.00%

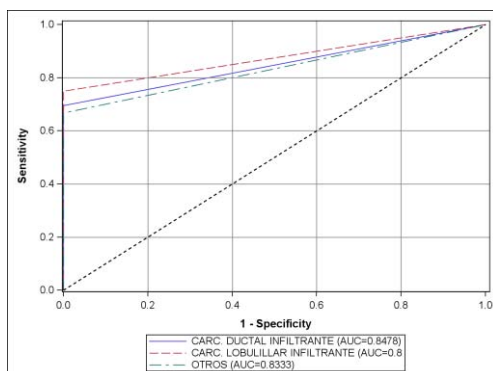
4.4.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.8333	0.1667	0.5067 1.0000	0.6667	1.0000	0.2059	

El AUC es 0.8333 con un intervalo de confianza de (0.5067, 1).

## 4.5 COMPARACIÓN DE RESULTADOS



		95% Wald Area Confidence Limits	
IMPRONTA CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	0.8478	0.7517	0.9440
IMPRONTA CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	0.8750	0.6300	1.0000
IMPRONTA CARCINOMA DUCTAL IN SITU	.	.	.
IMPRONTA OTROS	0.8333	0.5067	1.0000

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la impronta según el tipo histológico, dado que los intervalos de confianza para el AUC en cada caso se solapan (excepto en el caso de carcinoma ductal in situ, ya que los dos casos que hay en ambos casos es negativo)

## 5 RESULTADOS SEGÚN MULTIFOCALIDAD/MULTICENTRICIDAD

### 5.1 MULTICÉNTRICO

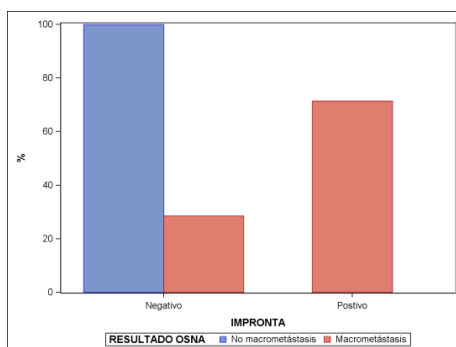
#### 5.1.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

Hay dos casos de multicéntrico, y en ambos el resultado de la impronta es negativo y el resultado del OSNA es No macrometástasis.

## 5.2 MULTIFOCAL

### 5.2.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

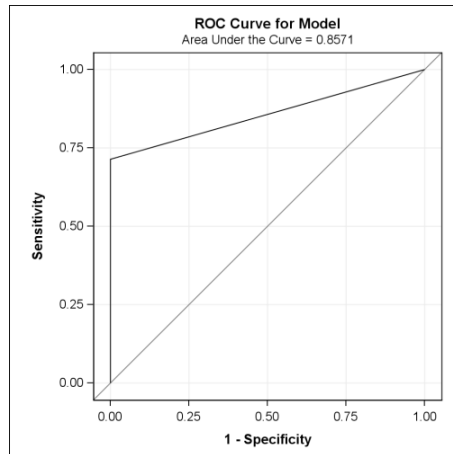
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	26	2	28
	78.79	6.06	84.85
	92.86	7.14	
	100.00	28.57	
Positivo	0	5	5
	0.00	15.15	15.15
	0.00	100.00	
	0.00	71.43	
Total	26	7	33
	78.79	21.21	100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	71.43%	37.96%	100.00%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	92.86%	83.32%	100.00%
ED	93.94%	85.80%	100.00%

### 5.2.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.8571	0.0922	0.6764	1.0000	0.7143	1.0000	0.2462

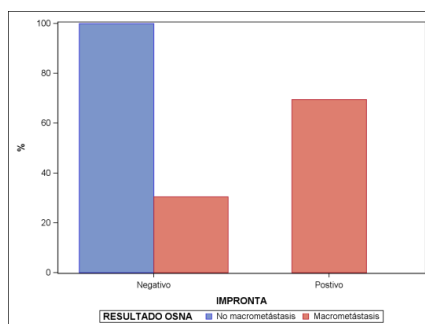
El AUC es 0.8571 con un intervalo de confianza del 95% de (0.6764, 1).



### 5.3 UNIFOCAL

#### 5.3.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

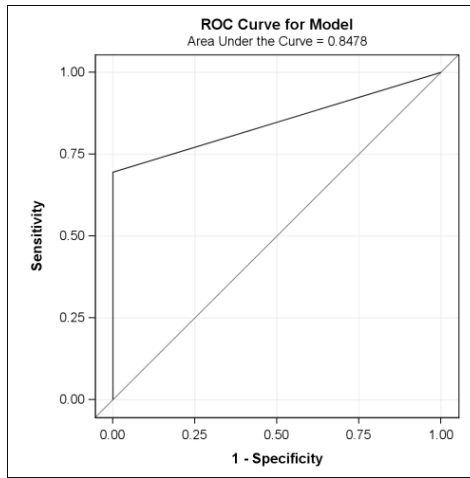
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	175	7	182
	88.38	3.54	91.92
	96.15	3.85	
	100.00	30.43	
Positivo	0	16	16
	0.00	8.08	8.08
	0.00	100.00	
	0.00	69.57	
Total	175	23	198
	88.38	11.62	100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	69.57%	50.77%	88.37%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	96.15%	93.35%	98.95%
ED	96.46%	93.89%	99.03%

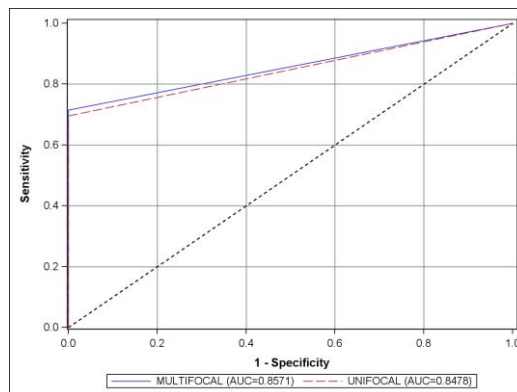
### 5.3.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.8478	0.0491	0.7517 0.9440	0.6957	1.0000	0.1436	

El AUC es 0.8478 con un intervalo de confianza de (0.7517, 0.9440).

### 5.4 COMPARACIÓN DE RESULTADOS



	95% Wald Area Confidence Limits		
IMPRONTA MULTICÉNTRICO	.	.	.
IMPRONTA MULTIFOCAL	0.8571	0.6764	1.0000
IMPRONTA UNIFOCAL	0.8478	0.7517	0.9440

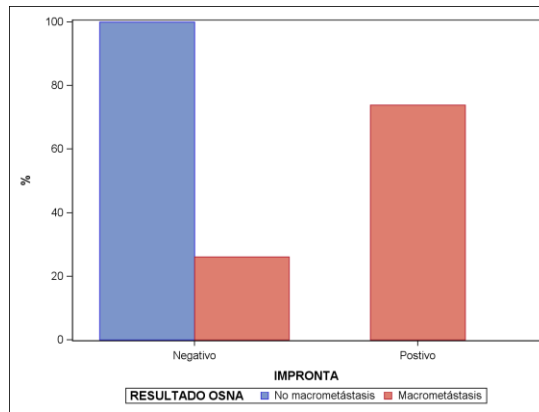
No hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la impronta según multifocalidad/multicentricidad, dado que los intervalos de confianza para el AUC en cada caso se solapan (excepto en el caso de multicéntrico, ya que los dos casos que hay en ambos casos es negativo).

## 6 RESULTADOS SEGÚN PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO

### 6.1 RE+, RP+, HER2-

#### 6.1.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

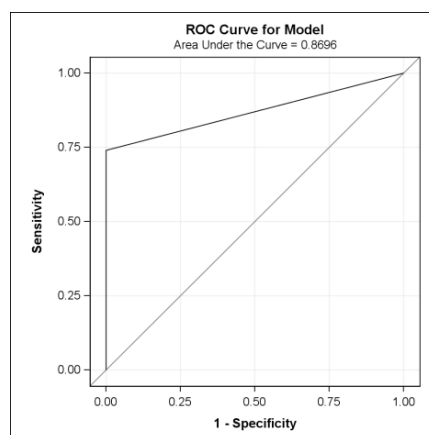
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	138	6	144
	85.71	3.73	89.44
	95.83	4.17	
	100.00	26.09	
Positivo	0	17	17
	0.00	10.56	10.56
	0.00	100.00	
	0.00	73.91	
Total	138	23	161
	85.71	14.29	100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	73.91%	55.96%	91.86%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	95.83%	92.56%	99.10%
ED	96.27%	93.34%	99.20%

## 6.1.2 CURVA ROC



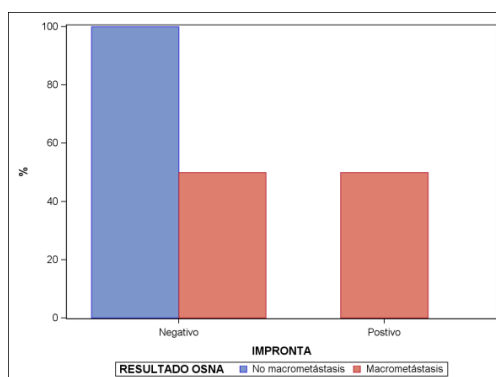
ROC Association Statistics						
Mann-Whitney						
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a
IMPRONTA	0.8696	0.0468	0.7778 0.9613	0.7391	1.0000	0.1821

El AUC es 0.8696 con un intervalo de confianza de (0.7778, 0.9613).

## 6.2 RE+, RP-, HER2-

### 6.2.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

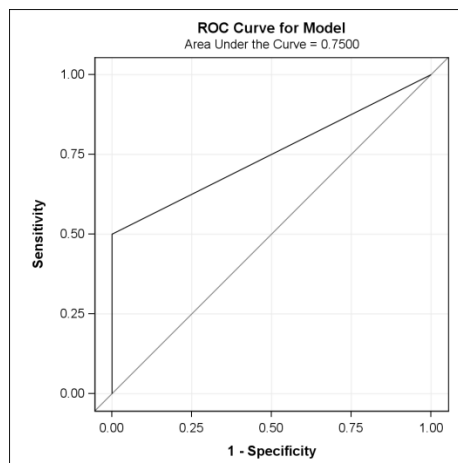
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	34	1	35
	94.44	2.78	97.22
	97.14	2.86	
	100.00	50.00	
Positivo	0	1	1
	0.00	2.78	2.78
	0.00	100.00	
	0.00	50.00	
Total	34	2	36
	94.44	5.56	100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	50.00%	0%	100.00%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	97.14%	91.62%	100.00%
ED	97.22%	91.85%	100.00%

6.2.2 CURVA ROC



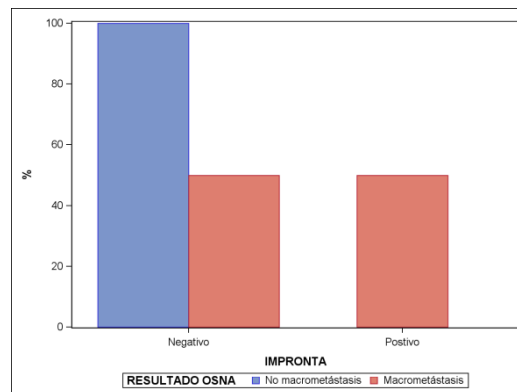
ROC Association Statistics						
Mann-Whitney						
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a
IMPRONTA	0.7500	0.2500	0.2600 1.0000	0.5000	1.0000	0.0540

El AUC es 0.75 con un intervalo de confianza de (0.26, 1).

### 6.3 RE-, RP-, HER2-

#### 6.3.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

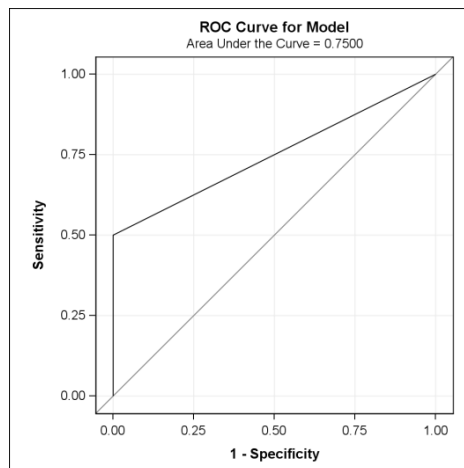
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	14	1	15
	87.50	6.25	93.75
	93.33	6.67	
	100.00	50.00	
Positivo	0	1	1
	0.00	6.25	6.25
	0.00	100.00	
	0.00	50.00	
Total	14	2	16
	87.50	12.50	100.00



Resultados:

	Estimate	95%	
		Confidence intervals	
Sensibilidad	50.00%	0%	100.00%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	93.33%	80.70%	100.00%
ED	93.75%	81.89%	100.00%

6.3.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.7500	0.2500	0.2600 1.0000	0.5000	1.0000	0.1167	

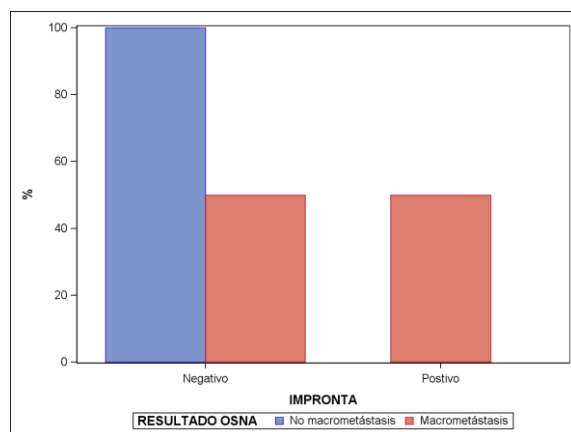
El AUC es 0.75 con un intervalo de confianza de (0.26, 1).



## 6.4 HER2+

### 6.4.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

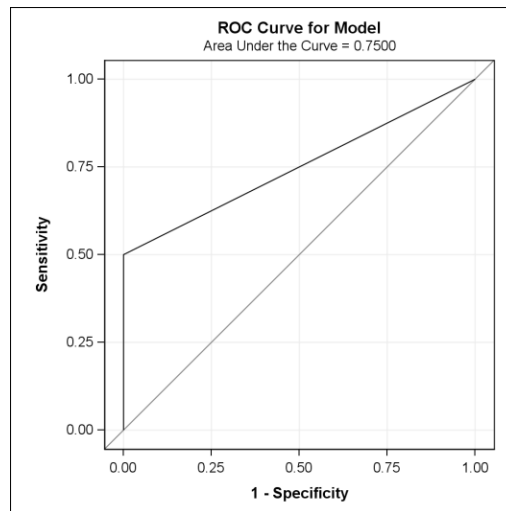
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	13	1	14
	86.67	6.67	93.33
	92.86	7.14	
	100.00	50.00	
Positivo	0	1	1
	0.00	6.67	6.67
	0.00	100.00	
	0.00	50.00	
Total	13	2	15
	86.67	13.33	100.00



Resultados:

	95%		
	Estimate	Confidence intervals	
Sensibilidad	50.00%	0.00%	100.00%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	92.86%	79.37%	100.00%
ED	93.33%	80.70%	100.00%

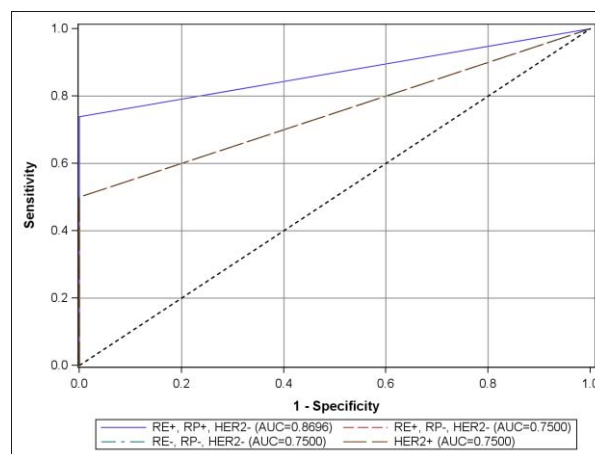
### 6.4.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.7500	0.2500	0.2600 1.0000	0.5000	1.0000	0.1238	

El AUC es 0.75 con un intervalo de confianza de (0.26, 1).

### 6.5 COMPARACIÓN DE RESULTADOS



	95% Wald Area Confidence Limits		
IMPRONTA RE+, RP+, HER2-	0.8696	0.7778	0.9613
IMPRONTA RE+, RP-, HER2-	0.7500	0.2600	1.0000
IMPRONTA RE-, RP-, HER2-	0.7500	0.2600	1.0000
IMPRONTA HER2+	0.7500	0.2600	1.0000

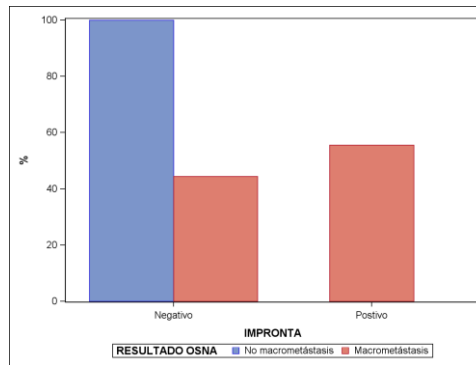
No hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la impronta según el perfil inmunohistoquímico, dado que los intervalos de confianza para el AUC en cada caso se solapan

## 7 RESULTADOS SEGÚN KI67

### 7.1 KI67<15

#### 7.1.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

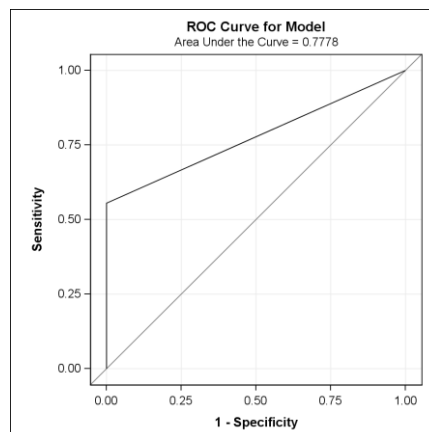
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	45	4	49
	83.33	7.41	90.74
	91.84	8.16	
	100.00	44.44	
Positivo	0	5	5
	0.00	9.26	9.26
	0.00	100.00	
	0.00	55.56	
Total	45	9	54
	83.33	16.67	100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	55.56%	23.10%	88.02%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	91.84%	84.17%	99.51%
ED	92.59%	85.60%	99.58%

### 7.1.2 CURVA ROC



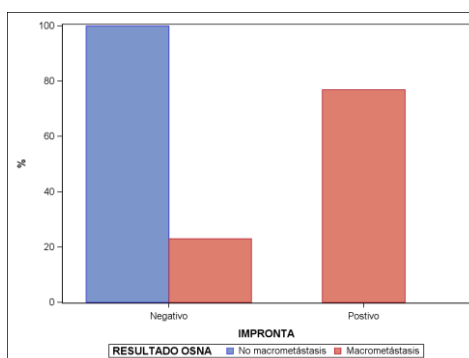
ROC Association Statistics						
Mann-Whitney						
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a
IMPRONTA	0.7778	0.0878	0.6056 0.9499	0.5556	1.0000	0.1572

El AUC es 0.7778 con un intervalo de confianza del 95% de (0.6056, 0.9499)

## 7.2 kI67>15

### 7.2.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

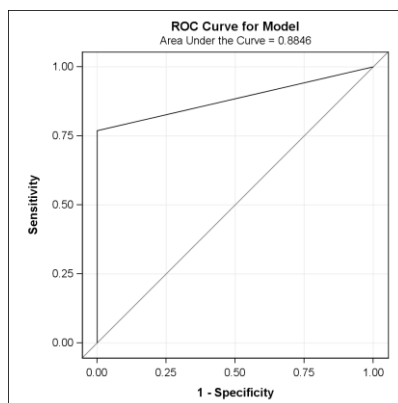
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	117 90.00 97.50 100.00	3 2.31 2.50 23.08	120 92.31
Positivo	0 0.00 0.00 0.00	10 7.69 100.00 76.92	10 7.69
Total	117 90.00	13 10.00	130 100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	76.92%	54.02%	99.82%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	97.50%	94.71%	100.00%
ED	97.69%	95.11%	100.00%

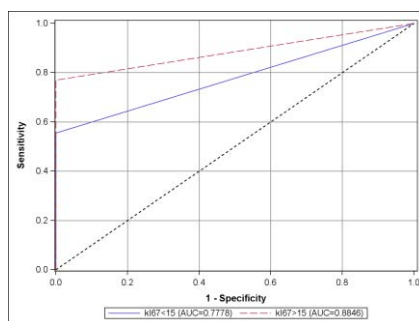
7.2.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.8846	0.0608	0.7654 1.0000	0.7692	1.0000	0.1395	

El AUC es 0.8846 con un intervalo de confianza del 95% de (0.7654, 1).

7.3 COMPARACIÓN DE RESULTADOS



	95% Wald Area Confidence Limits		
IMPRONTA kI67<15	0.7778	0.6056	0.9499
IMPRONTA kI67>15	0.8846	0.7654	1.0000

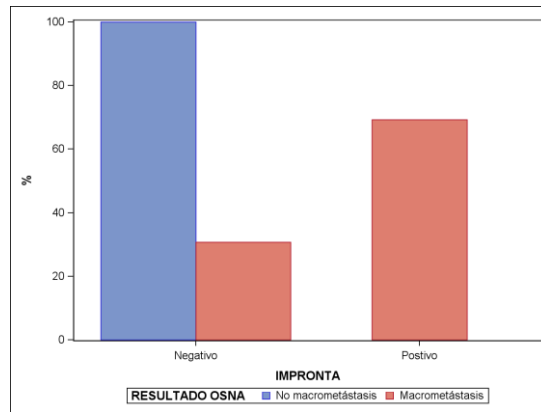
No hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la impronta según la variable kI67 categorizada a partir del valor 15, dado que los intervalos de confianza de la AUC se solapan.

## 8 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD SEGÚN INVASIÓN LINFOVASCULAR

### 8.1 INVASIÓN LINFOVASCULAR AUSENTE

#### 8.1.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

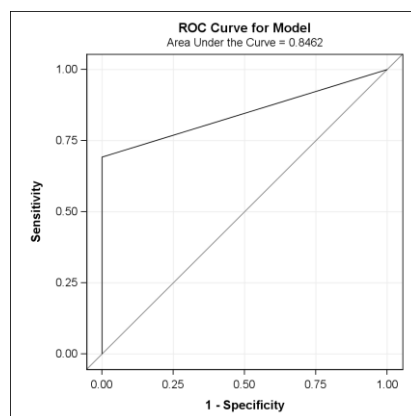
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	182	8	190
	87.50	3.85	91.35
	95.79	4.21	
	100.00	30.77	
Positivo	0	18	18
	0.00	8.65	8.65
	0.00	100.00	
	0.00	69.23	
Total	182	26	208
	87.50	12.50	100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	69.23%	51.49%	86.97%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	95.79%	92.83%	98.65%
ED	96.15%	93.54%	98.76%

### 8.1.2 CURVA ROC





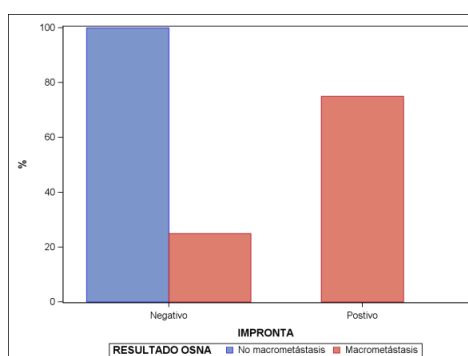
ROC Association Statistics						
Mann-Whitney						
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a
IMRPONTA	0.8462	0.0462	0.7557 0.9366	0.6923	1.0000	0.1522

El AUC es 0.8462 con un intervalo de confianza del 95% de (0.7557, 0.9366).

## 8.2 INVASIÓN LINFOVASCULAR PRESENTE

### 8.2.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

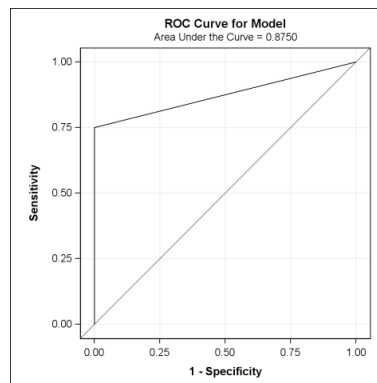
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	21	1	22
	84.00	4.00	88.00
	95.45	4.55	
	100.00	25.00	
Positivo	0	3	3
	0.00	12.00	12.00
	0.00	100.00	
	0.00	75.00	
Total	21	4	25
	84.00	16.00	100.00



Resultados:

	95%		
	Estimate	Confidence intervals	
Sensibilidad	75.00%	32.56%	100.00%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	95.45%	86.74%	100.00%
ED	96.00%	88.32%	100.00%

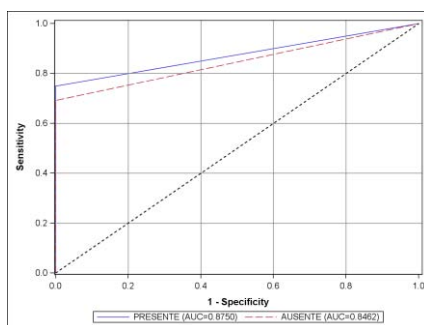
8.2.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.8750	0.1250	0.6300 1.0000	0.7500	1.0000	0.2100	

El AUC es 0.875 con un intervalo de confianza del 95% de (0.63, 1).

8.3 COMPARACIÓN RESULTADOS



		95% Wald Confidence Limits	
IMPRONTA ILV AUSENTE	0.846 2	0.7557	0.9366
IMPRONTA ILV PRESENTE	0.875 0	0.6300	1.0000

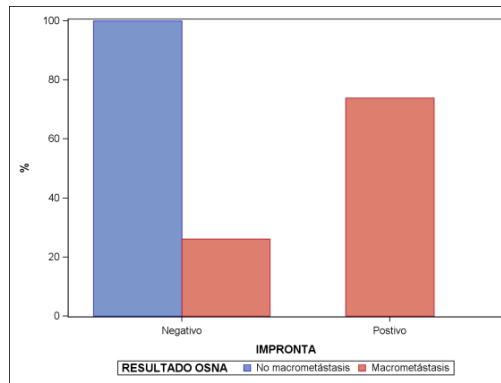
No hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la impronta con invasión linfovascular presente o ausente, dado que los intervalos de confianza para el AUC en cada caso se solapan.

## 9 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD SEGÚN INVASIÓN PERINEURAL

### 9.1 INVASIÓN PERINEURAL AUSENTE

#### 9.1.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

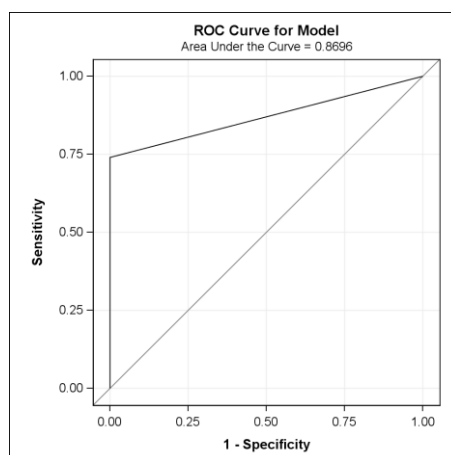
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	181 88.73 96.79 100.00	6 2.94 3.21 26.09	187 91.67
Positivo	0 0.00 0.00 0.00	17 8.33 100.00 73.91	17 8.33
Total	181 88.73	23 11.27	204 100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	73.91%	55.96%	91.86%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	96.79%	94.26%	99.32%
ED	97.06%	94.74%	99.38%

### 9.1.2 CURVA ROC



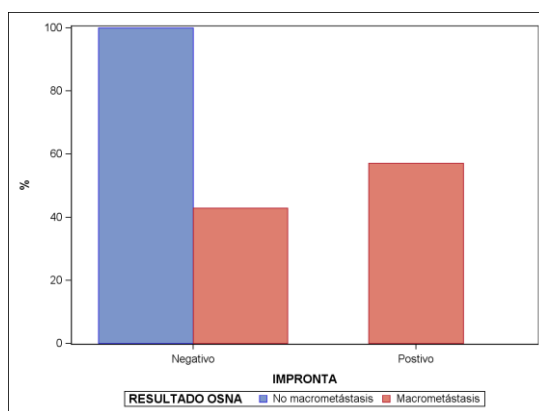
ROC Association Statistics						
Mann-Whitney						
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a
IMPRONTA	0.8696	0.0468	0.7778 0.9613	0.7391	1.0000	0.1486

El AUC es 0.8696 con un intervalo de confianza del 95% de (0.7778, 0.9613).

## 9.2 INVASIÓN PERINEURAL PRESENTE

### 9.2.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

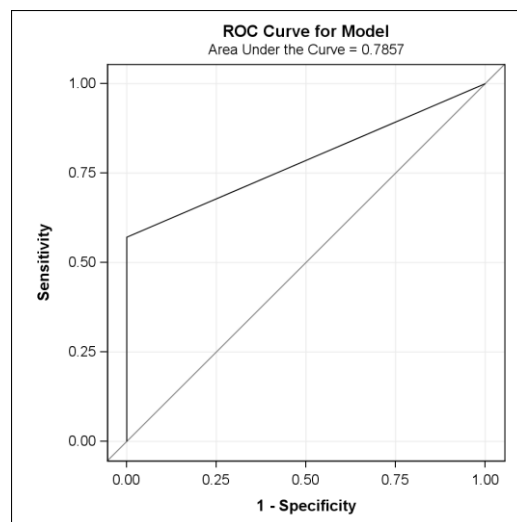
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	22	3	25
	75.86	10.34	86.21
	88.00	12.00	
	100.00	42.86	
Positivo	0	4	4
	0.00	13.79	13.79
	0.00	100.00	
	0.00	57.14	
Total	22	7	29
	75.86	24.14	100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	57.14%	20.48%	93.81%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	88.00%	75.26%	100.00%
ED	89.66%	78.58%	100.00%

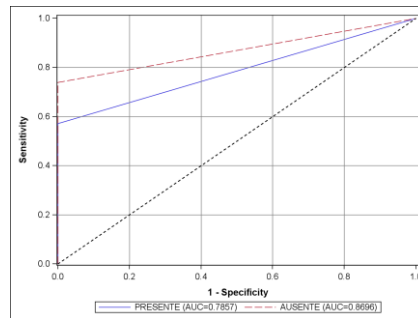
9.2.2 CURVA ROC



ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.7857	0.1010	0.5877 0.9837	0.5714	1.0000	0.2167	

El AUC es 0.7857 con un intervalo de confianza del 95% de (0.5877, 0.9837).

### 9.3 COMPARACIÓN RESULTADOS



	95% Wald Area Confidence Limits		
IMPRONTA CON IPN AUSENTE	0.8696	0.7778	0.9613
IMPRONTA CON IPN PRESENTE	0.7857	0.5877	0.9837

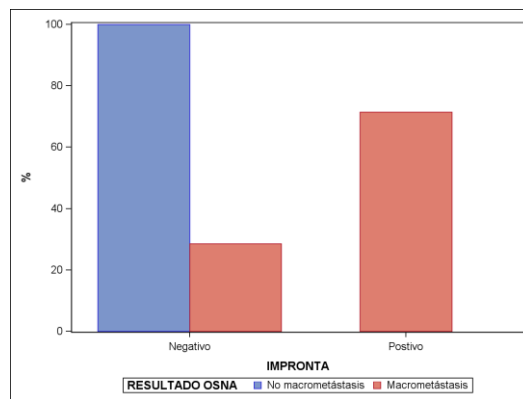
No hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la impronta con invasión perineural presente o ausente, dado que los intervalos de confianza para el AUC en cada caso se solapan.

## 10 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD SEGÚN INVASION LINFOVASCULAR Y/O INVASIÓN PERINEURAL

### 10.1 INVASIÓN LINFOVASCULAR Y/O INVASIÓN PERINEURAL AUSENTE

#### 10.1.1 SENSIBILIDAD-ESPECIFICIDAD-VPN-VPP

RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	161	6	167
	88.46	3.30	91.76
	96.41	3.59	
	100.00	28.57	
Positivo	0	15	15
	0.00	8.24	8.24
	0.00	100.00	
	0.00	71.43	
Total	161	21	182
	88.46	11.54	100.00

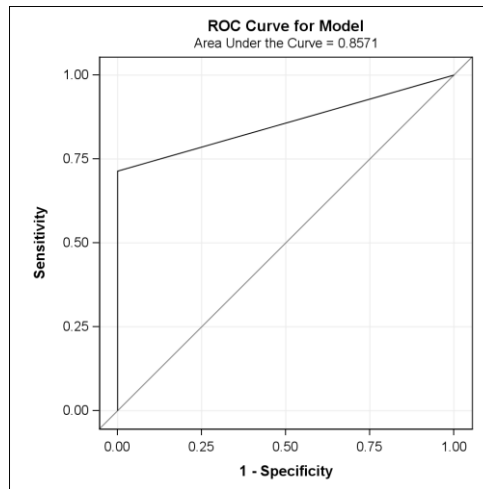


### Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	71.43%	52.11%	90.75%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	96.41%	93.59%	99.23%
ED	96.70%	94.10%	99.30%



### 10.1.2 CURVA ROC

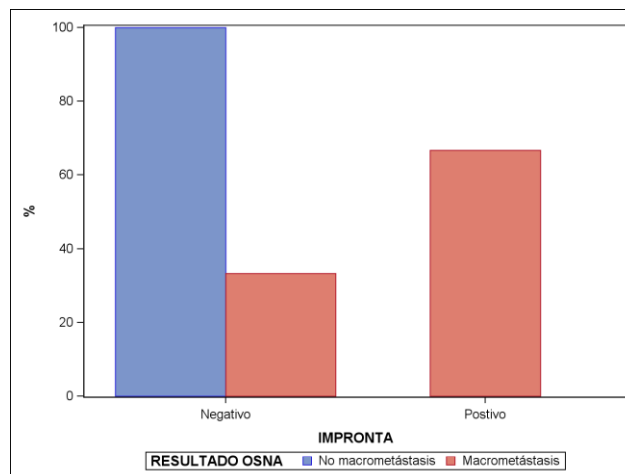


ROC Association Statistics							
Mann-Whitney							
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a	
IMPRONTA	0.8571	0.0505	0.7581	0.9561	0.7143	1.0000	0.1466

El AUC es 0.8571 con un intervalo de confianza del 95% de (0.7581, 0.9561).

**10.2 SENSIBILIDAD – ESPECIFICIDAD – VPP – VPN PARA INVASION LINFOVASCULAR Y/O PERINEURAL PRESENTE**

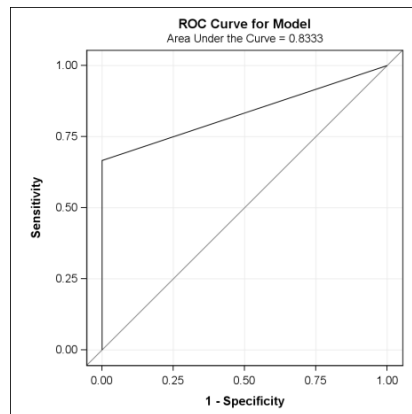
RESULTADO IMPRONTA	RESULTADO OSNA		
	No macrometástasis	Macrometástasis	Total
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
Negativo	42	3	45
	82.35	5.88	88.24
	93.33	6.67	
	100.00	33.33	
Positivo	0	6	6
	0.00	11.76	11.76
	0.00	100.00	
	0.00	66.67	
Total	42	9	51
	82.35	17.65	100.00



Resultados:

	Estimate	95% Confidence intervals	
Sensibilidad	66.67%	35.87%	97.47%
Especificidad	100.00%	.	.
VPP	100.00%	.	.
VPN	93.33%	86.04%	100.00%
ED	94.12%	87.66%	100.00%

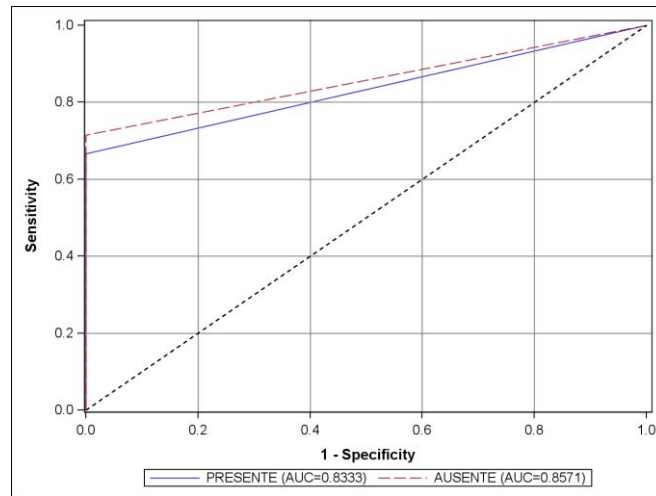
### 10.2.1 CURVA ROC



ROC Association Statistics						
Mann-Whitney						
ROC Model	Area	Standard Error	95% Wald Confidence Limits	Somers' D (Gini)	Gamma	Tau-a
IMPRONTA	0.8333	0.0833	0.6700 0.9967	0.6667	1.0000	0.1976

El AUC es 0.8333 con un intervalo de confianza del 95% de (0.67, 0.9967).

### 10.3 COMPARACIÓN RESULTADOS



		95% Wald	
	Area	Confidence Limits	
IMPRONTA CON ILV y/o IPN AUSENTE	0.8571	0.7581	0.9561
IMPRONTA CON ILV y/o IPN PRESENTE	0.8333	0.6700	0.9967

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la impronta con invasión linfovascular y/o perineural presente o ausente, dado que los intervalos de confianza para el AUC en cada caso se solapan.

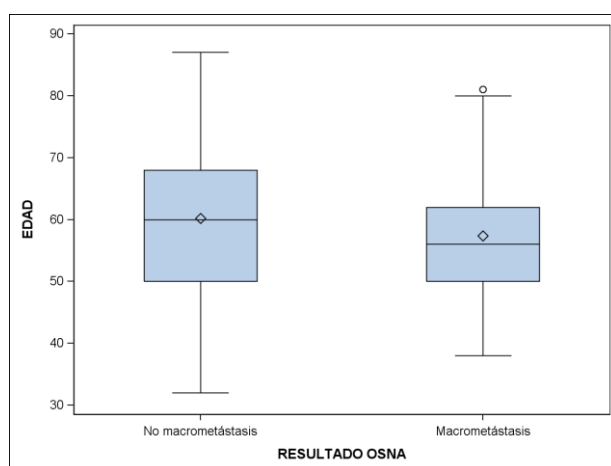
## C.ANÁLISIS BIVARIADO SEGÚN RESULTADO DEL GC

### ANÁLISIS BIVARIADO RESPECTO EL RESULTADO DE OSNA

Se compara NO MACROMETÁSTASIS vs MACROMETÁSTASIS.

#### 1. RESULTADO OSNA vs EDAD

EDAD							
RESULTADO OSNA	N	Mean	Median	Std Dev	Minimum	Maximum	N Miss
No macrometástasis	210	60.157	60.000	12.345	32.000	87.000	0
Macrometástasis	34	57.353	56.000	9.911	38.000	81.000	0



Dentro de las pacientes con resultado de OSNA No macrometástasis, la media de edad es de 60.157 y la mediana 60. El mínimo y máximo corresponden a 32 y 87, respectivamente.

Dentro de las pacientes con resultado de OSNA Macrometástasis, la media de edad es de 57.353 y la mediana 56. El mínimo y máximo corresponden a 38 y 81, respectivamente.

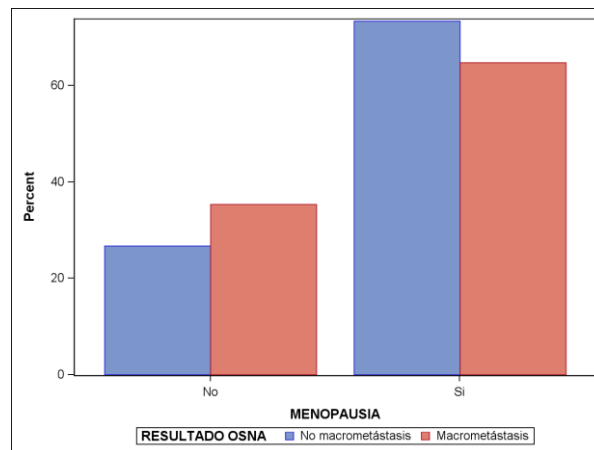
La variable edad, sigue una distribución Normal en cada uno de los grupos, por tanto, realizaremos una comparación de medias:

Method	Variances	DF	t Value	Pr >  t
Pooled	Equal	242	1.26	0.2090

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 2. RESULTADO OSNA vs MENOPAUSIA

	RESULTADO OSNA				TOTAL L N
	No macrometástasis		Macrometástasis		
	N	%	N	%	
MENOPAUSIA					
No	56	26.67	12	35.29	68
Si	154	73.33	22	64.71	176
TOTAL	210	100.00	34	100.00	244



Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 73.33% tienen menopausia.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 64.71% tienen menopausia.

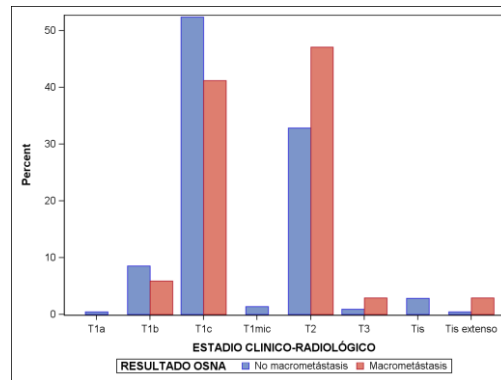
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de MENOPAUSIA es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1.0835	0.2979

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 3. RESULTADO OSNA vs ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO

ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO	RESULTADO OSNA				
	No macrometástasis		Macrometástasis		TOTAL
	N	%	N	%	N
T1a	1	0.48	.	.	1
T1b	18	8.57	2	5.88	20
T1c	110	52.38	14	41.18	124
T1mic	3	1.43	.	.	3
T2	69	32.86	16	47.06	85
T3	2	0.95	1	2.94	3
Tis	6	2.86	.	.	6
Tis extenso	1	0.48	1	2.94	2
TOTAL	210	100.00	34	100.00	244



Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 52.38% tienen T1c.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 47.06% tienen T2.

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

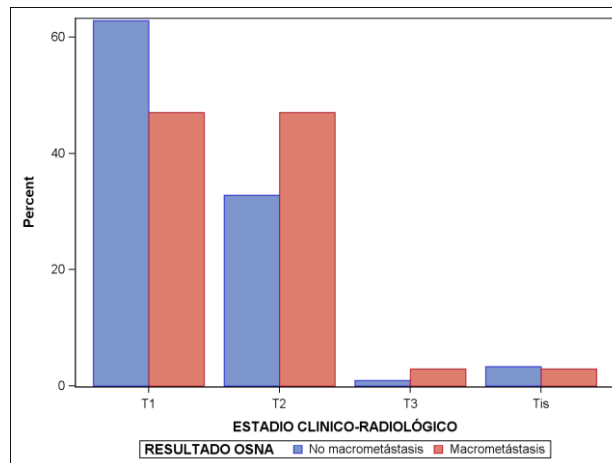
Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	7	7.7937	0.3511

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

#### 4. RESULTADO OSNA vs ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO (AGRUPADO)

ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO	RESULTADO OSNA				
	No macrometástasis		Macrometástasis		TOTAL
	N	%	N	%	N
T1	132	62.86	16	47.06	148
T2	69	32.86	16	47.06	85
T3	2	0.95	1	2.94	3
Tis	7	3.33	1	2.94	8
TOTAL	210	100.00	34	100.00	244





Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 62.86% tienen T1.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 47.06% tienen T1 o T2.

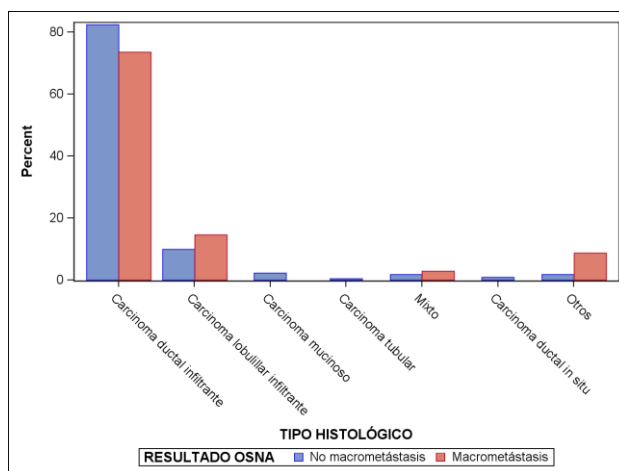
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	3	3.5795	0.3106

Obtenemos un  $p.\text{valor} > 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 5. RESULTADO OSNA vs TIPO HISTOLÓGICO

TIPO HISTOLÓGICO	RESULTADO OSNA				
	No macrometástasis		Macrometástasis		TOTAL
	N	%	N	%	N
Carcinoma ductal infiltrante	173	82.38	25	73.53	198
Carcinoma lobulillar infiltrante	21	10.00	5	14.71	26
Carcinoma mucinoso	5	2.38	.	.	5
Carcinoma tubular	1	0.48	.	.	1
Mixto	4	1.90	1	2.94	5
Carcinoma ductal in situ	2	0.95	.	.	2
Otros	4	1.90	3	8.82	7
<b>TOTAL</b>	<b>210</b>	<b>100.00</b>	<b>34</b>	<b>100.00</b>	<b>244</b>



Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 82.38% tienen Carcinoma ductal infiltrante.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 73.53% tienen Carcinoma ductal infiltrante.

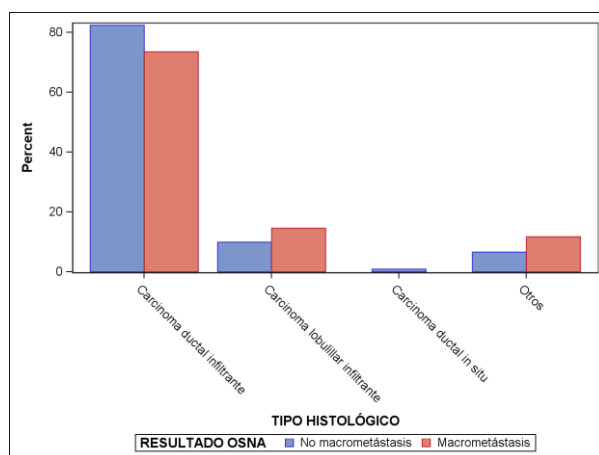
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de TIPO HISTOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	6	6.8479	0.3351

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 6. RESULTADO OSNA vs TIPO HISTOLÓGICO (AGRUPADO)

TIPO HISTOLÓGICO	RESULTADO OSNA				TOTAL N
	No macrometástasis		Macrometástasis		
	N	%	N	%	
Carcinoma ductal infiltrante	173	82.38	25	73.53	198
Carcinoma lobulillar infiltrante	21	10.00	5	14.71	26
Carcinoma ductal in situ	2	0.95	.	.	2
Otros	14	6.67	4	11.76	18
<b>TOTAL</b>	<b>210</b>	<b>100.00</b>	<b>34</b>	<b>100.00</b>	<b>244</b>



Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 82.38% tienen Carcinoma ductal infiltrante.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 73.53% tienen Carcinoma ductal infiltrante.

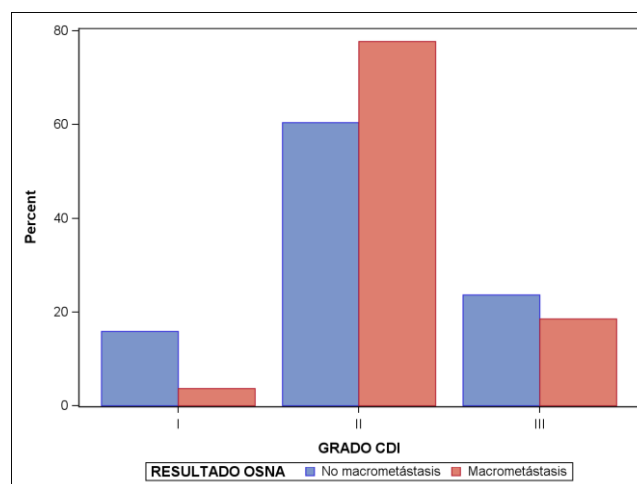
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de TIPO HISTOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	3	2.3432	0.5043

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 7. RESULTADO OSNA vs GRADO CDI

	RESULTADO OSNA				
	No macrometástasis		Macrometástasis		TOTAL
	N	%	N	%	N
GRADO CDI					
I	29	15.93	1	3.70	30
II	110	60.44	21	77.78	131
III	43	23.63	5	18.52	48
TOTAL	182	100.00	27	100.00	209



Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 60.44% tienen II.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 77.78% tienen II.

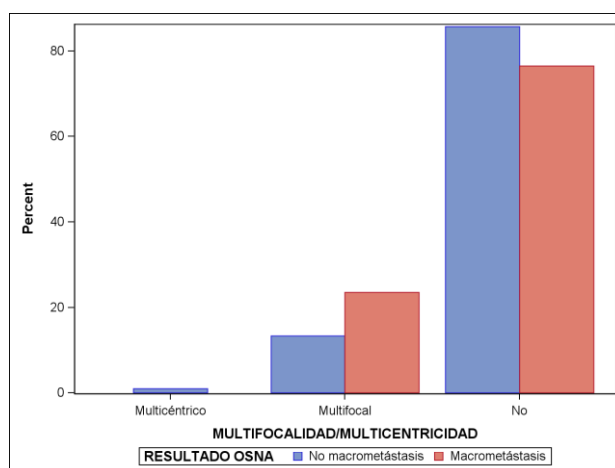
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de GRADO CDI es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	2	3.8449	0.1462

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 8. RESULTADO OSNA vs MULTIFOCALIDAD/MULTICENTRICIDAD

MULTIFOCALIDAD/MULTICENTRICIDAD	RESULTADO OSNA				TOTAL N
	No macrometástasis		Macrometástasis		
	N	%	N	%	
Multicéntrico	2	0.95	.	.	2
Multifocal	28	13.33	8	23.53	36
No	180	85.71	26	76.47	206
<b>TOTAL</b>	<b>210</b>	<b>100.00</b>	<b>34</b>	<b>100.00</b>	<b>244</b>



Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 85.71% tienen No.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 76.47% tienen No.

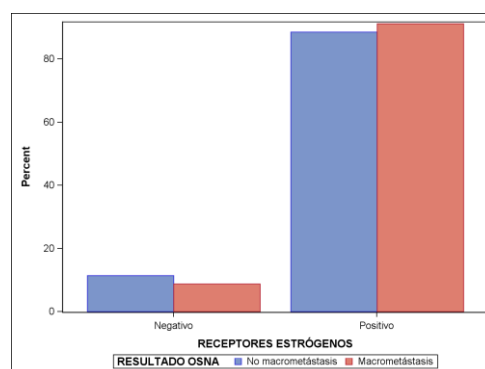
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de MULTIFOCALIDAD/ MULTICENTRICIDAD es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	2	2.7021	0.2590

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 9. RESULTADO OSNA vs RECEPTORES ESTRÓGENOS

	RESULTADO OSNA				
	No macrometástasis		Macrometástasis		TOTAL
	N	%	N	%	N
<b>RECEPTORES ESTRÓGENOS</b>					
Negativo	24	11.43	3	8.82	27
Positivo	186	88.57	31	91.18	217
<b>TOTAL</b>	<b>210</b>	<b>100.00</b>	<b>34</b>	<b>100.00</b>	<b>244</b>



Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 88.57% tienen Positivo.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 91.18% tienen Positivo.

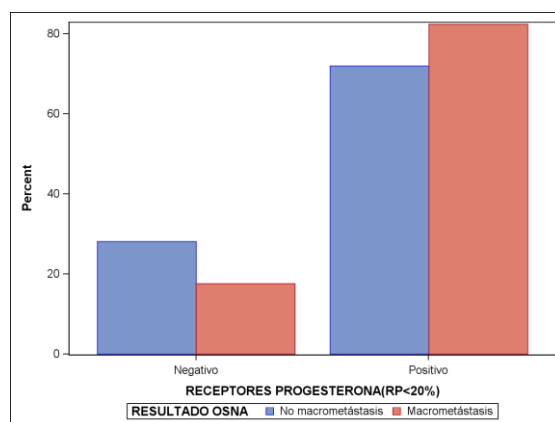
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de MULTIFOCALIDAD/ MULTICENTRICIDAD es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.2130	0.6444

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas

### 10. RESULTADO OSNA vs RECEPTORES PROGESTERONA (RP<20%)

	RESULTADO OSNA				
	No macrometástasis		Macrometástasis		TOTAL N
	N	%	N	%	
<b>RECEPTORES PROGESTERONA (RP&lt;20%)</b>					
Negativo	59	28.10	6	17.65	65
Positivo	151	71.90	28	82.35	179
<b>TOTAL</b>	<b>210</b>	<b>100.00</b>	<b>34</b>	<b>100.00</b>	<b>244</b>



Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 71.90% tienen Positivo.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 82.35% tienen Positivo.

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de RECEPTORES PROGESTERONA (RP<20%) es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

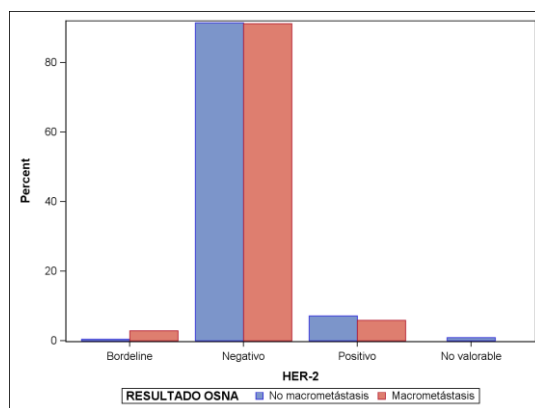
Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	1.6346	0.2011

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 11. RESULTADO OSNA vs HER-2

	RESULTADO OSNA				
	No macrometástasis		Macrometástasis		TOTAL
	N	%	N	%	N
HER-2					
Borderline	1	0.48	1	2.94	2
Negativo	191	91.39	31	91.18	222
Positivo	15	7.18	2	5.88	17
No valorable	2	0.96	.	.	2
TOTAL	209	100.00	34	100.00	243





Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 91.39% tienen Negativo.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 91.18% tienen Negativo.

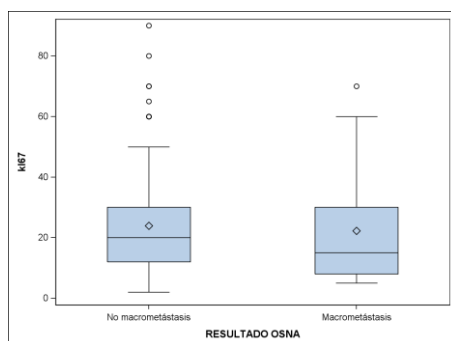
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de HER-2 es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	3	2.1388	0.5441

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 11. RESULTADO OSNA vs KI67

		KI67						
RESULTADO OSNA	N	Mean	Median	Std Dev	Minimum	Maximum	N Miss	
No macrometástasis	169	23.923	20.000	15.615	2.000	90.000	41	
Macrometástasis	25	22.280	15.000	18.137	5.000	70.000	9	



Dentro de las mujeres con No macrometástasis, la media de esta variable es 23.923 y la mediana 20. El mínimo y máximo corresponden a 2 y 90, respectivamente.

Dentro de las mujeres con macrometástasis, la media de esta variable es 22.28 y la mediana 15. El mínimo y máximo corresponden a 5 y 70, respectivamente.

Esta variable no sigue una distribución Normal en cada uno de los grupos, por tanto, realizaremos una comparación de medianas:

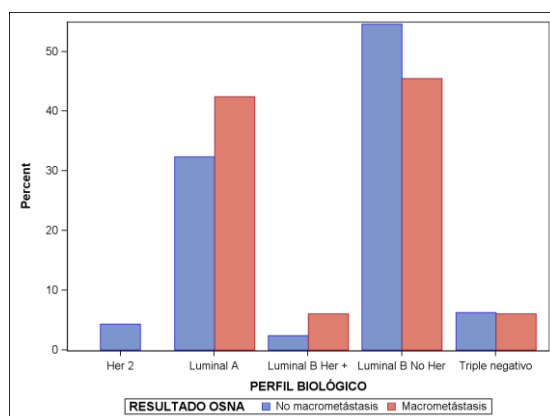
Statistic	Value	Prob
Wilcoxon Two-Sample Test	-1.0816	0.2794

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 12. RESULTADO OSNA vs PERFIL BIOLÓGICO

PERFIL BIOLÓGICO	RESULTADO OSNA				TOTAL N
	No macrometástasis		Macrometástasis		
	N	%	N	%	
HER- 2	9	4.35	.	.	9
Luminal A	67	32.37	14	42.42	81
Luminal B HER-2 +	5	2.42	2	6.06	7
Luminal B No HER-2	113	54.59	15	45.45	128

RESULTADO OSNA					
	No macrometástasis		Macrometástasis		TOTAL
	N	%	N	%	N
Triple negativo	13	6.28	2	6.06	15
TOTAL	207	100.00	33	100.00	240



Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 54.59% tienen Luminal B No HER-2

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 91.18% tienen Luminal B No HER-2

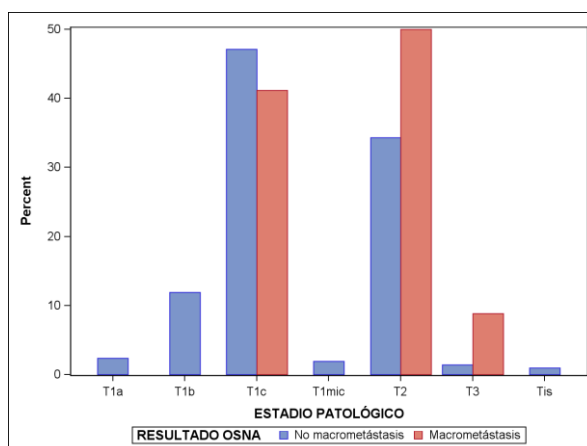
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de PERFIL BIOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	4	4.9687	0.2905

Obtenemos un  $p.\text{valor} > 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 13. RESULTADO OSNA vs ESTADIO PATOLÓGICO

ESTADIO PATOLÓGICO	RESULTADO OSNA				TOTAL N
	No macrometástasis		Macrometástasis		
	N	%	N	%	
T1a	5	2.38	.	.	5
T1b	25	11.90	.	.	25
T1c	99	47.14	14	41.18	113
T1mic	4	1.90	.	.	4
T2	72	34.29	17	50.00	89
T3	3	1.43	3	8.82	6
Tis	2	0.95	.	.	2
<b>TOTAL</b>	<b>210</b>	<b>100.00</b>	<b>34</b>	<b>100.00</b>	<b>244</b>



Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 47.14% tienen T1c.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 50% tienen T2.

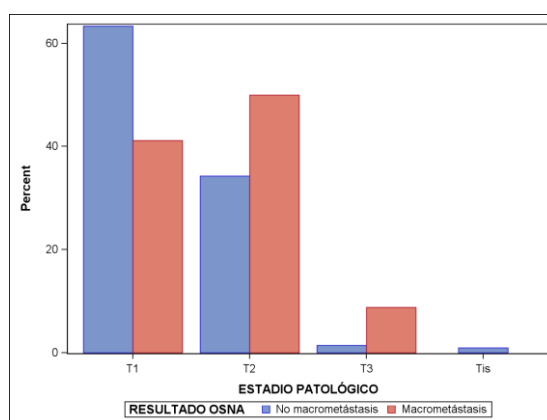
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO PATOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	6	17.2522	0.0084

Obtenemos un p.valor<0.05, por tanto, hay diferencias estadísticamente significativas.

#### 14. RESULTADO OSNA vs ESTADIO PATOLÓGICO (AGRUPADO)

ESTADIO PATOLÓGICO	RESULTADO OSNA				
	No macrometástasis		Macrometástasis		TOTAL
	N	%	N	%	N
T1	133	63.33	14	41.18	147
T2	72	34.29	17	50.00	89
T3	3	1.43	3	8.82	6
Tis	2	0.95	.	.	2
TOTAL	210	100.00	34	100.00	244



Dentro de las mujeres que tienen No macrometástasis, un 63.33% tienen T1.

Dentro de las mujeres que tienen macrometástasis, un 50% tienen T2.

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO PATOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO OSNA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	3	9.4538	0.0238

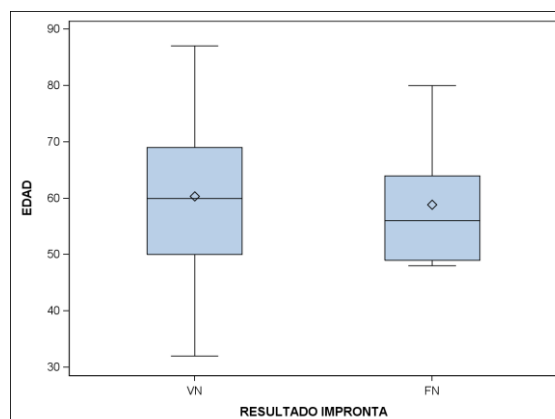
Obtenemos un  $p.\text{valor} < 0.05$ , por tanto, hay diferencias estadísticamente significativas.

## D.COMPARACIÓN ENTRE LOS VN Y FN DE LA IMPRONTA

En este apartado se realizan las comparaciones entre los VN y FN, según diferentes características clínicopatológicas

### 1. RESULTADO IMPRONTA vs EDAD

RESULTADO IMPRONTA	EDAD						
	N	Mean	Median	Std Dev	Minimum	Maximum	N Miss
VN	203	60.374	60.000	12.373	32.000	87.000	0
FN	9	58.889	56.000	11.185	48.000	80.000	0



Dentro de las pacientes con resultado VN, la media de edad es de 60.374 años y la mediana 60. El mínimo y máximo corresponden a 32 y 87 años, respectivamente.

Dentro de las pacientes con resultado FN, la media de edad es de 58.889 años y la mediana 56. El mínimo y máximo corresponden a 48 y 80 años, respectivamente.

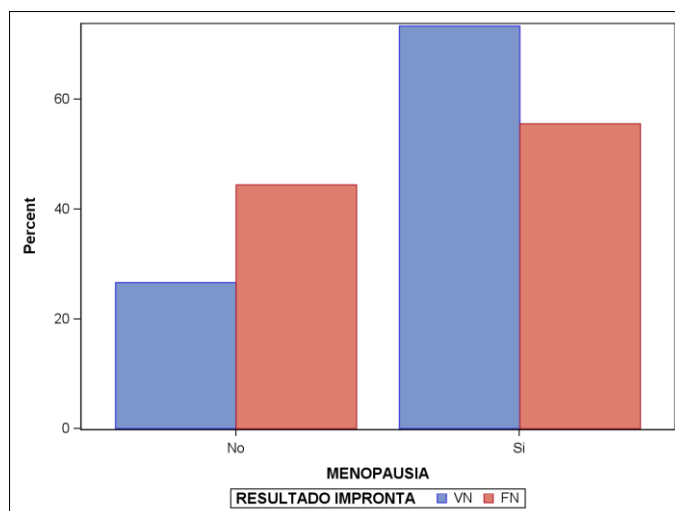
La variable EDAD no sigue una distribución Normal en cada uno de los grupos, por tanto, realizaremos la prueba no paramétrica de comparación de medianas:

Statistic	Value	Prob
Wilcoxon Two-Sample Test	-0.3861	0.6994

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 2. RESULTADO IMPRONTA vs MENOPAUSIA

	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
MENOPAUSIA					
No	54	26.60	4	44.44	58
Si	149	73.40	5	55.56	154
TOTAL	203	100.00	9	100.00	212



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 73.40% tienen MENOPAUSIA

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 55.56% tienen MENOPAUSIA

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de MENOPAUSIA es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	1.2591	0.2618

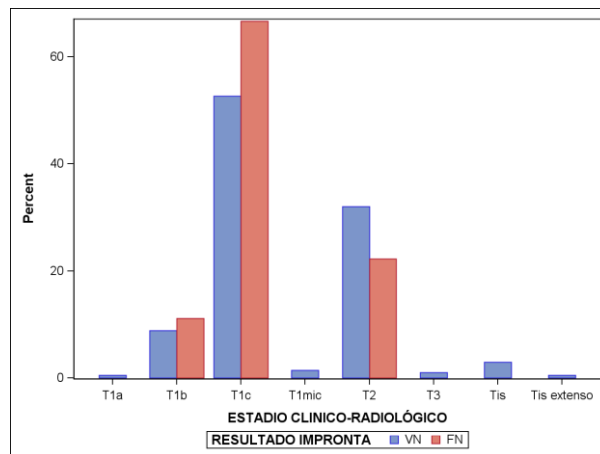
Obtenemos un p.valor > 0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 3. RESULTADO IMPRONTA vs ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO

ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				TOTAL N
	VN		FN		
	N	%	N	%	
T1a	1	0.49	.	.	1



	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
T1b	18	8.87	1	11.11	19
T1c	107	52.71	6	66.67	113
T1mic	3	1.48	.	.	3
T2	65	32.02	2	22.22	67
T3	2	0.99	.	.	2
Tis	6	2.96	.	.	6
Tis extenso	1	0.49	.	.	1
TOTAL	203	100.00	9	100.00	212



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 52.71% tienen T1c.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 66.67% tienen T1c.

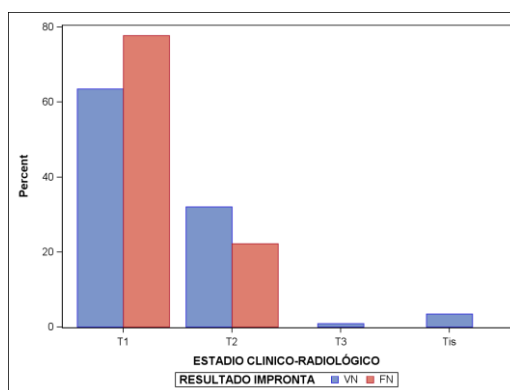
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	7	1.7566	0.9721

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

#### 4. RESULTADO IMPRONTA vs ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO (AGRUPADO)

ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
T1	129	63.55	7	77.78	136
T2	65	32.02	2	22.22	67
T3	2	0.99	.	.	2
Tis	7	3.45	.	.	7
TOTAL	203	100.00	9	100.00	212



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 63.55% tienen T1.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 77.78% tienen T1.

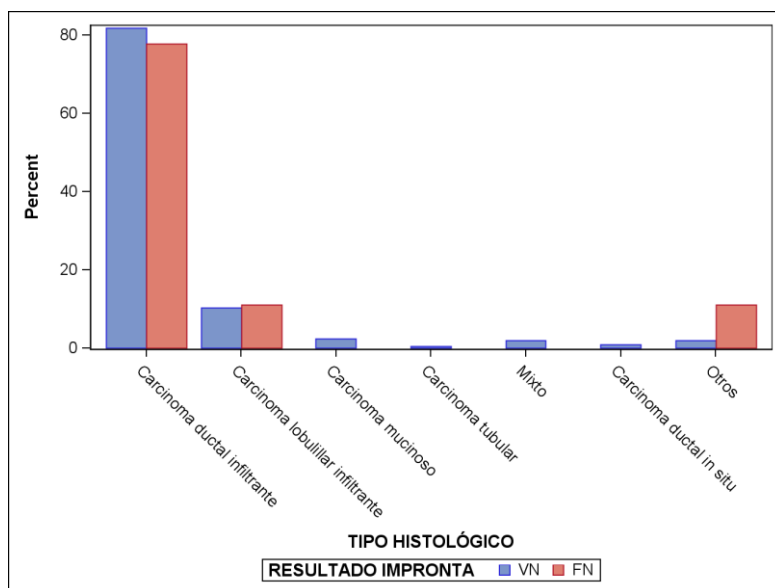
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	3	1.3272	0.7227

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 5. RESULTADO IMPRONTA vs TIPO HISTOLÓGICO

TIPO HISTOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
Carcinoma ductal infiltrante	166	81.77	7	77.78	173
Carcinoma lobulillar infiltrante	21	10.34	1	11.11	22
Carcinoma mucinoso	5	2.46	.	.	5
Carcinoma tubular	1	0.49	.	.	1
Mixto	4	1.97	.	.	4
Carcinoma ductal in situ	2	0.99	.	.	2
Otros	4	1.97	1	11.11	5
<b>TOTAL</b>	<b>203</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>212</b>



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 81.77% tienen Carcinoma ductal infiltrante.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 77.78% tienen Carcinoma ductal infiltrante.

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de TIPO HISTOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

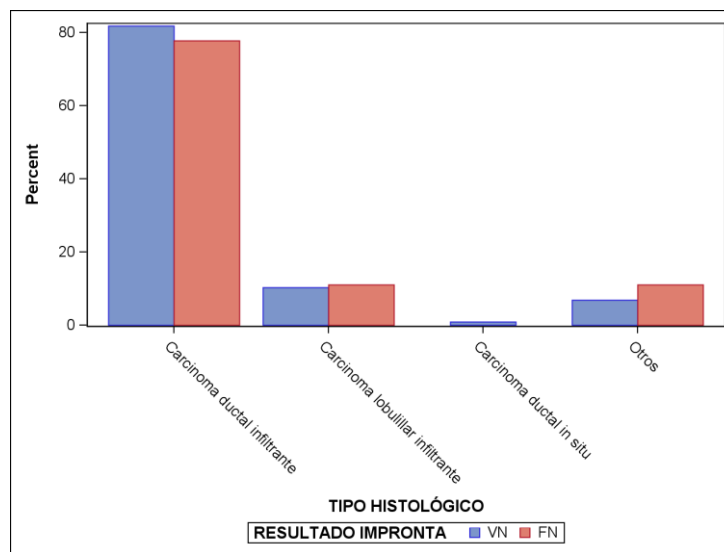
Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	6	2.7248	0.8425

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas

#### 6. RESULTADO IMPRONTA vs TIPO HISTOLÓGICO (AGRUPADO)

TIPO HISTOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				TOTAL N
	VN		FN		
	N	%	N	%	
Carcinoma ductal infiltrante	166	81.77	7	77.78	173

	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
Carcinoma lobulillar infiltrante	21	10.34	1	11.11	22
Carcinoma ductal in situ	2	0.99	.	.	2
Otros	14	6.90	1	11.11	15
<b>TOTAL</b>	<b>203</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>212</b>



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 81.77% tienen Carcinoma ductal infiltrante.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 77.78% tienen Carcinoma ductal infiltrante.

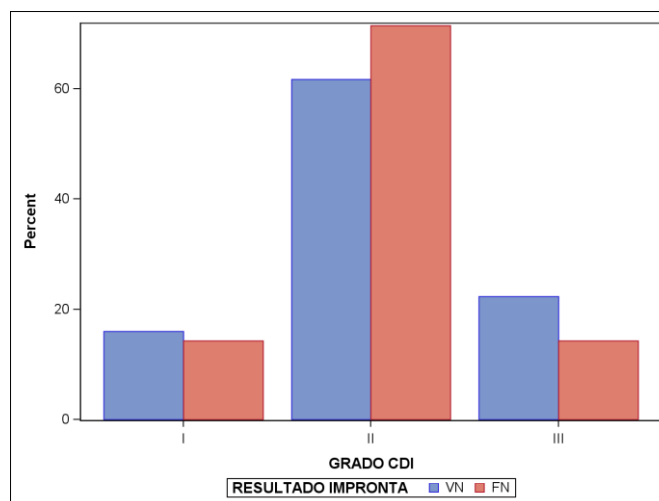
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de TIPO HISTOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	3	0.3809	0.9442

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 7. RESULTADO IMPRONTA vs GRADO CDI

GRADO CDI	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
I	28	16.00	1	14.29	29
II	108	61.71	5	71.43	113
III	39	22.29	1	14.29	40
TOTAL	175	100.00	7	100.00	182



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 61.71% tienen II.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 71.43% tienen II.

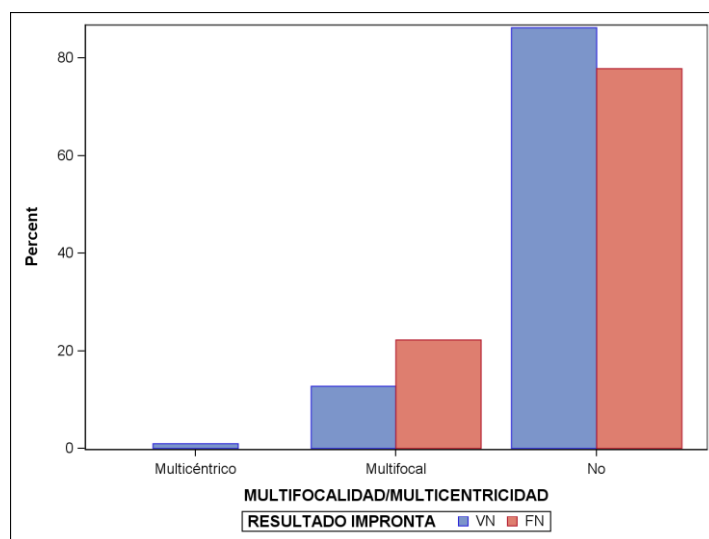
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de GRADO CDI es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	2	0.3334	0.8464

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 8. RESULTADO IMPRONTA vs MULTIFOCALIDAD/MULTICENTRICIDAD

	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
<b>MULTIFOCALIDAD/MULTICENTRICIDAD</b>					
Multicéntrico	2	0.99	.	.	2
Multifocal	26	12.81	2	22.22	28
No	175	86.21	7	77.78	182
<b>TOTAL</b>	<b>203</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>212</b>



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 86.21% tienen No.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 77.78% tienen No.

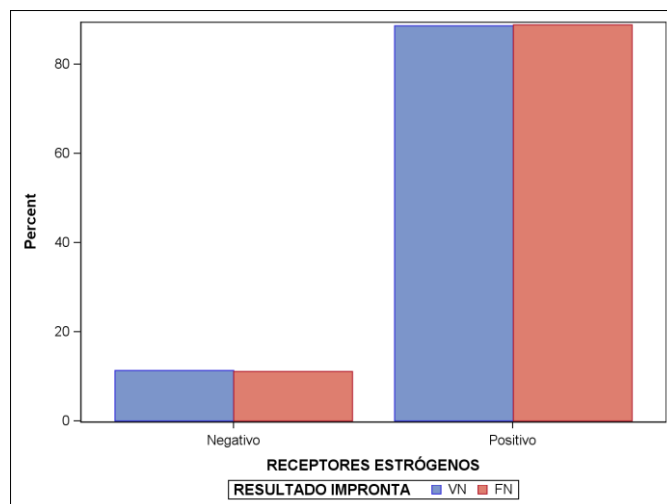
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de MULTIFOCALIDAD/ MULTICENTRICIDAD es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	2	0.7305	0.6940

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 9. RESULTADO IMPRONTA vs RECEPTORES ESTRÓGENOS

	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
<b>RECEPTORES ESTRÓGENOS</b>					
Negativo	23	11.33	1	11.11	24
Positivo	180	88.67	8	88.89	188
<b>TOTAL</b>	<b>203</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>212</b>



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 88.67% tienen Positivo.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 88.89% tienen Positivo.

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de RECEPTORES ESTRÓGENOS es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

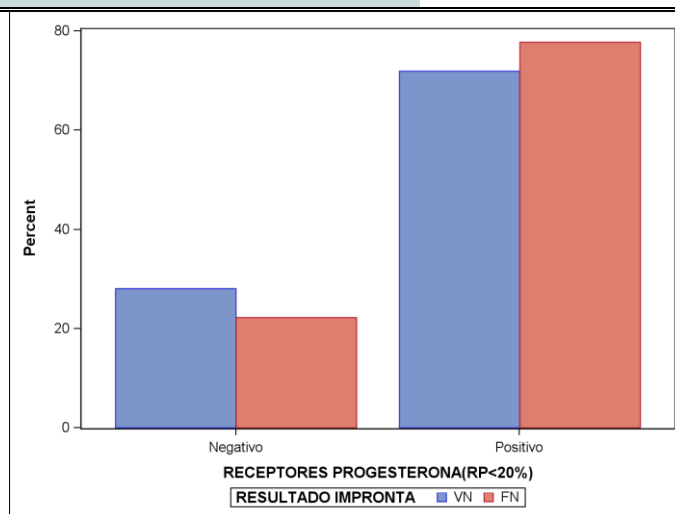


Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.0004	0.9838

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas

### 10. RESULTADO IMPRONTA vs RECEPTORES PROGESTERONA (RP<20%)

	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
RECEPTORES PROGESTERONA (RP<20%)					
Negativo	57	28.08	2	22.22	59
Positivo	146	71.92	7	77.78	153
TOTAL	203	100.00	9	100.00	212



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 71.92% tienen Positivo.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 77.78% tienen Positivo.

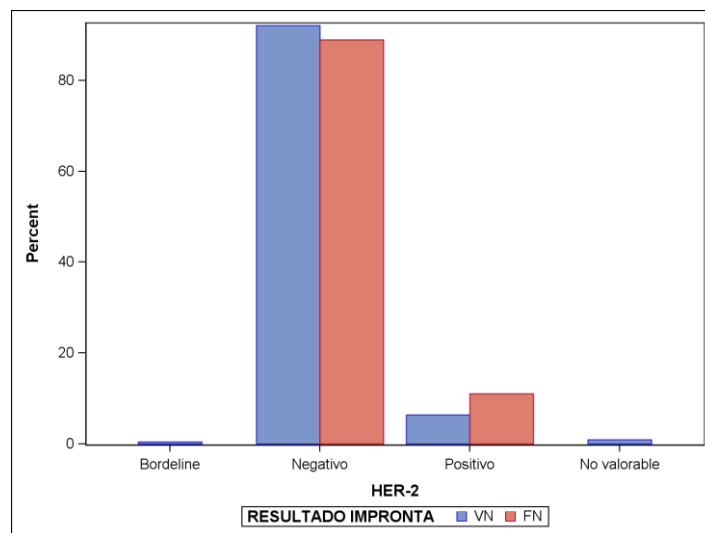
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de RECEPTORES PROGESTERONA (RP<20%) es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.1538	0.6949

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 11. RESULTADO IMPRONTA vs HER-2

	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
HER-2					
Borderline	1	0.50	.	.	1
Negativo	186	92.08	8	88.89	194
Positivo	13	6.44	1	11.11	14
No valorable	2	0.99	.	.	2
TOTAL	202	100.00	9	100.00	211



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 92.08% tienen Negativo.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 88.89% tienen Negativo.

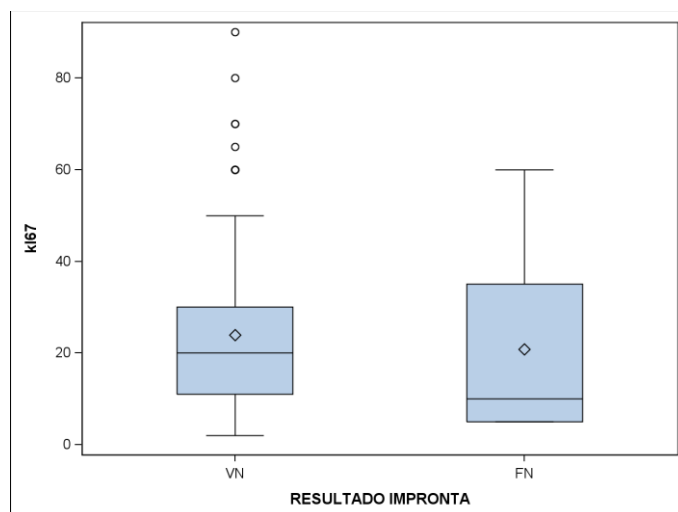
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de HER-2 es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	3	0.5089	0.9169

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 12. RESULTADO IMPRONTA vs ki67

ki67							
RESULTADO IMPRONTA	N	Mean	Median	Std Dev	Minimum	Maximum	N Miss
VN	162	23.901	20.000	15.692	2.000	90.000	41
FN	7	20.857	10.000	20.780	5.000	60.000	2



Dentro de las pacientes con resultado VN, la media de esta variable es 23.901 y la mediana 20. El mínimo y máximo corresponden a 2 y 90, respectivamente.

Dentro de las pacientes con resultado FN, la media de esta variable es 20.857 y la mediana 10. El mínimo y máximo corresponden a 5 y 60, respectivamente.

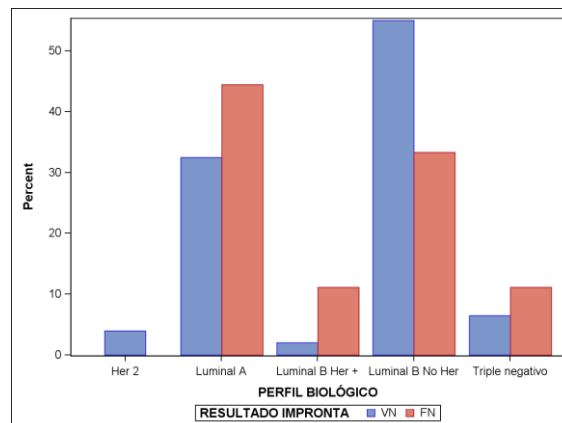
La variable KI67, no sigue una distribución Normal en cada uno de los grupos, por tanto, realizaremos la prueba no paramétrica de comparación de medianas:

Statistic	Value	Prob
Wilcoxon Two-Sample Test	-1.0213	0.3071

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 12. RESULTADO IMPRONTA vs PERFIL BIOLÓGICO

PERFIL BIOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
HER-2 2	8	4.00	.	.	8
Luminal A	65	32.50	4	44.44	69
Luminal B HER-2 +	4	2.00	1	11.11	5
Luminal B No HER-2	110	55.00	3	33.33	113
Triple negativo	13	6.50	1	11.11	14
TOTAL	200	100.00	9	100.00	209



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 55% tienen Luminal B No HER-2.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 44.44% tienen Luminal A.

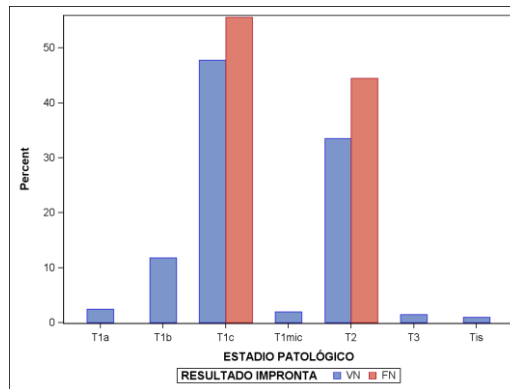
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de PERFIL BIOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	4	3.7715	0.4378

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 13. RESULTADO IMPRONTA vs ESTADIO PATOLÓGICO

ESTADIO PATOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
T1a	5	2.46	.	.	5
T1b	24	11.82	.	.	24
T1c	97	47.78	5	55.56	102
T1mic	4	1.97	.	.	4
T2	68	33.50	4	44.44	72
T3	3	1.48	.	.	3
Tis	2	0.99	.	.	2
TOTAL	203	100.00	9	100.00	212



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 47.78% tienen T1c.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 55.56% tienen T1c.

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO PATOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

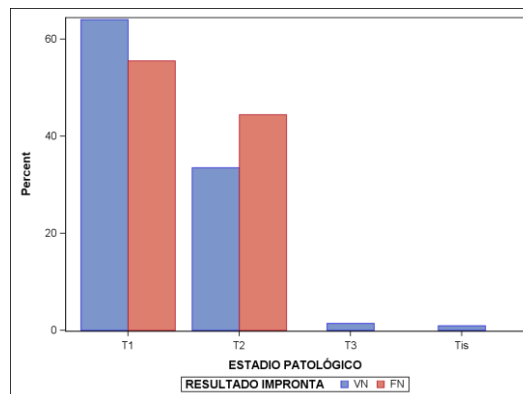
Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	6	3.6782	0.7201

Obtenemos un p.valor > 0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

#### 14. RESULTADO IMPRONTA vs ESTADIO PATOLÓGICO (AGRUPADO)

ESTADIO PATOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				TOTAL N
	VN		FN		
	N	%	N	%	
T1	130	64.04	5	55.56	135
T2	68	33.50	4	44.44	72
T3	3	1.48	.	.	3

	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
Tis	2	0.99	.	.	2
TOTAL	203	100.00	9	100.00	212



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 64.04% tienen T1.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 55.56% tienen T1.

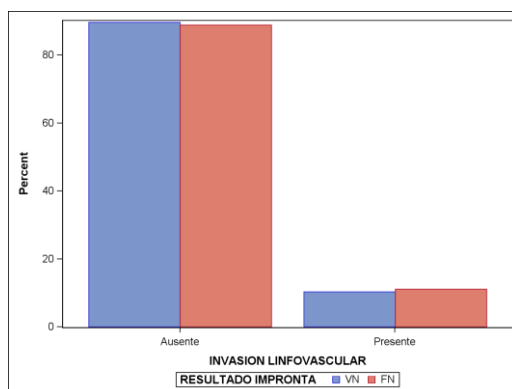
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO PATOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	3	0.8135	0.8462

Obtenemos un p.valor > 0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 15. INVASION LINFOVASCULAR

	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
<b>INVASION LINFOVASCULAR</b>					
Ausente	182	89.66	8	88.89	190
Presente	21	10.34	1	11.11	22
<b>TOTAL</b>	<b>203</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>212</b>



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 89.66% tienen Ausente.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 88.89% tienen Ausente.

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de INVASION LINFOVASCULAR es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

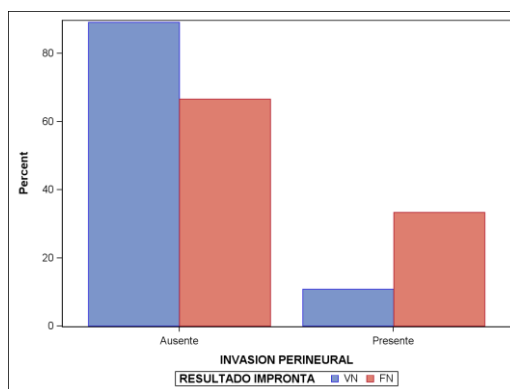
Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.0053	0.9418

Obtenemos un p.valor > 0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.



## 16. INVASION PERINEURAL

	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
<b>INVASION PERINEURAL</b>					
Ausente	181	89.16	6	66.67	187
Presente	22	10.84	3	33.33	25
<b>TOTAL</b>	<b>203</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>212</b>



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 89.16% tienen Ausente.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 66.67% tienen Ausente.

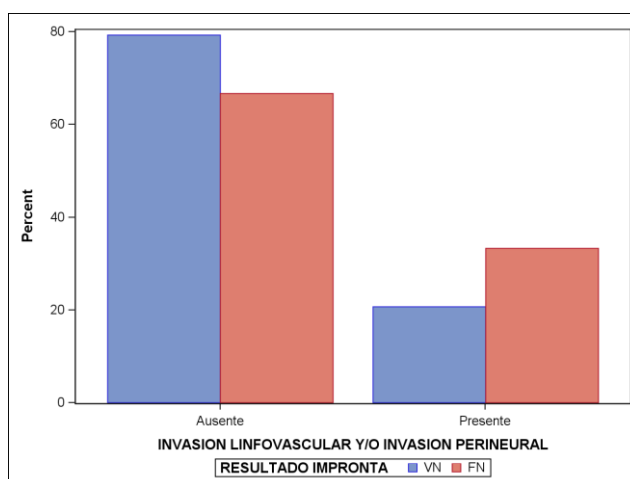
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de INVASION LINFOVASCULAR es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	3.0571	0.0804

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 17. INVASION LINFOVASCULAR Y/O INVASION PERINEURAL

	RESULTADO IMPRONTA				
	VN		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
INVASION LINFOVASCULAR Y/O INVASION PERINEURAL					
Ausente	161	79.31	6	66.67	167
Presente	42	20.69	3	33.33	45
TOTAL	203	100.00	9	100.00	212



Dentro de las pacientes con resultado VN, un 79.31% tienen Ausente.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 66.67% tienen Ausente.

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de INVASION LINFOVASCULAR Y/O INVASION PERINEURAL es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.7406	0.3895

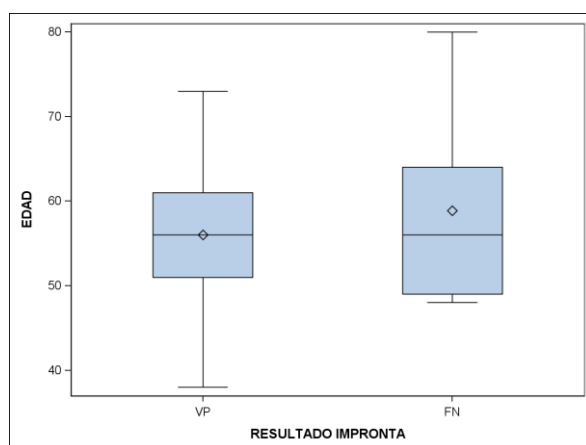
Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## E.COMPARACIÓN ENTRE LOS VP Y FN DE LA IMPRONTA

En este apartado se realizan las comparaciones entre los VP y FN, según diferentes características.

### 1. RESULTADO IMPRONTA vs EDAD

EDAD							
RESULTADO IMPRONTA	N	Mean	Median	Std Dev	Minimum	Maximum	N Miss
VP	21	56.000	56.000	8.803	38.000	73.000	0
FN	9	58.889	56.000	11.185	48.000	80.000	0



Dentro de las pacientes con resultado VP, la media y mediana de edad es de 56 años. El mínimo y máximo corresponde a 38 y 73 años, respectivamente.

Dentro de las pacientes con resultado FN, la media es de 58.889 y la mediana 56 años. El mínimo y máximo 48 y 80 años, respectivamente.

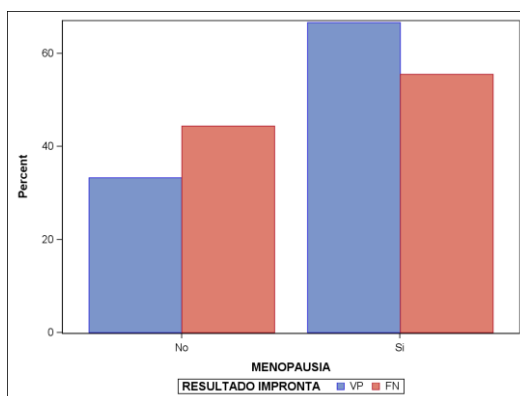
La variable edad, no sigue una distribución Normal en cada uno de los grupos, por tanto, se realiza una comparación no paramétrica de medianas.

Statistic	Value	Prob
Wilcoxon Two-Sample Test	0.2945	0.7684

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 2. RESULTADO IMPRONTA vs MENOPAUSIA

	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
<b>MENOPAUSIA</b>					
No	7	33.33	4	44.44	11
Si	14	66.67	5	55.56	19
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>30</b>



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 66.67% tienen Si.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 55.56% tienen Si.

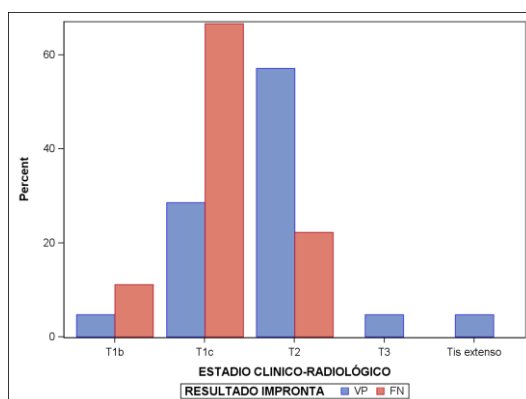
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de MENOPAUSIA es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.3306	0.5653

Obtenemos un  $p.\text{valor} > 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 3. RESULTADO IMPRONTA vs ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO

ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
T1b	1	4.76	1	11.11	2
T1c	6	28.57	6	66.67	12
T2	12	57.14	2	22.22	14
T3	1	4.76	.	.	1
Tis extenso	1	4.76	.	.	1
TOTAL	21	100.00	9	100.00	30



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 57.14% tienen T2.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 66.67% tienen T1c.

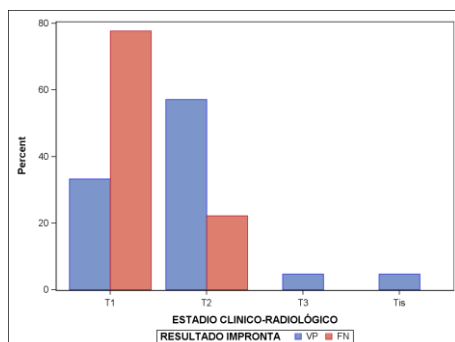
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	4	5.7605	0.2178

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

#### 4. RESULTADO IMPRONTA vs ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO (AGRUPADO)

ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
T1	7	33.33	7	77.78	14
T2	12	57.14	2	22.22	14
T3	1	4.76	.	.	1
Tis	1	4.76	.	.	1
TOTAL	21	100.00	9	100.00	30



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 57.14% tienen T2.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 77.78% tienen T1.

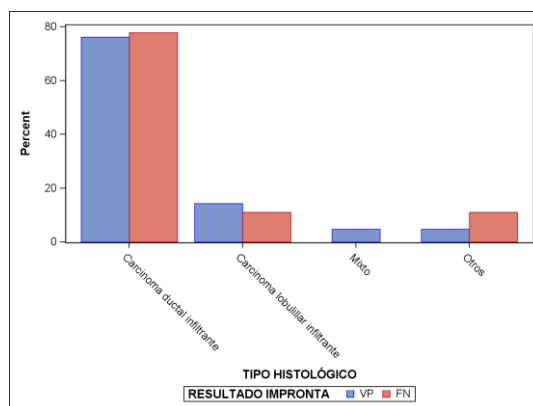
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO CLINICO-RADIOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	3	5.7605	0.1239

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 5. RESULTADO IMPRONTA vs TIPO HISTOLÓGICO

TIPO HISTOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				TOTAL N
	VP		FN		
	N	%	N	%	
Carcinoma ductal infiltrante	16	76.19	7	77.78	23
Carcinoma lobulillar infiltrante	3	14.29	1	11.11	4
Mixto	1	4.76	.	.	1
Otros	1	4.76	1	11.11	2
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>30</b>



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 76.19% tiene Carcinoma ductal infiltrante.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 77.78% tiene Carcinoma ducal infiltrante.

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de TIPO HISTOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	3	1.1134	0.7738

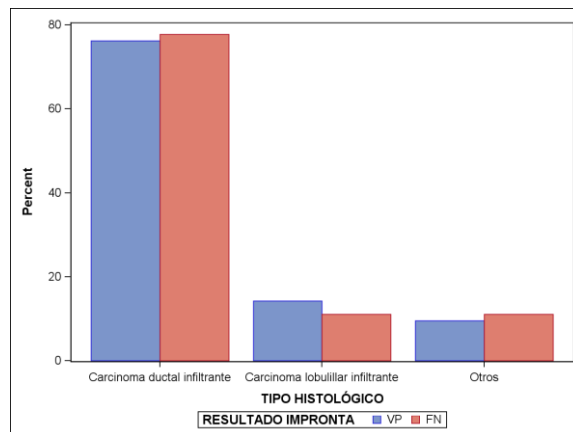
Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 6. RESULTADO IMPRONTA vs TIPO HISTOLÓGICO (AGRUPADO)

TIPO HISTOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				TOTAL N
	VP		FN		
	N	%	N	%	
Carcinoma ductal infiltrante	16	76.19	7	77.78	23
Carcinoma lobulillar infiltrante	3	14.29	1	11.11	4



	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
Otros	2	9.52	1	11.11	3
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>30</b>



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 76.19% tiene Carcinoma ductal infiltrante.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 77.78% tiene Carcinoma ductal infiltrante.

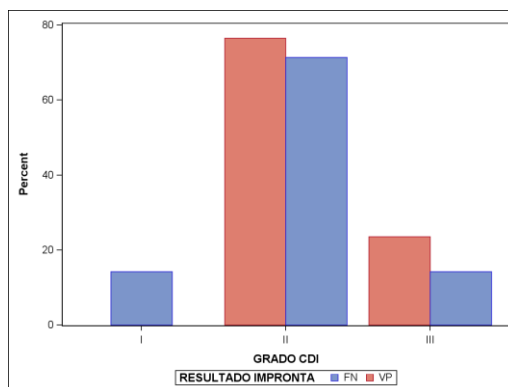
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de TIPO HISTOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	2	0.0669	0.9671

Obtenemos un  $p.\text{valor} > 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 7. RESULTADO IMPRONTA vs GRADO CDI

	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
GRADO CDI					
I	.	.	1	14.29	1
II	13	76.47	5	71.43	18
III	4	23.53	1	14.29	5
TOTAL	17	100.00	7	100.00	24



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 76.47% tienen II.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 71.43% tienen II.

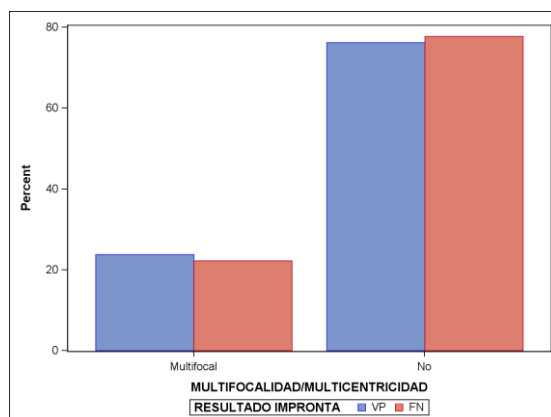
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de GRADO CDI es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	2	2.7002	0.2592

Obtenemos un  $p.\text{valor} > 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 8. RESULTADO IMPRONTA vs MULTIFOCALIDAD/MULTICENTRICIDAD

	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
MULTIFOCALIDAD/MULTICENTRICIDAD					
Multifocal	5	23.81	2	22.22	7
No	16	76.19	7	77.78	23
TOTAL	21	100.00	9	100.00	30



Dentro de las pacientes con resultado VP, un 76.19% tiene No.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 77.78% tiene No.

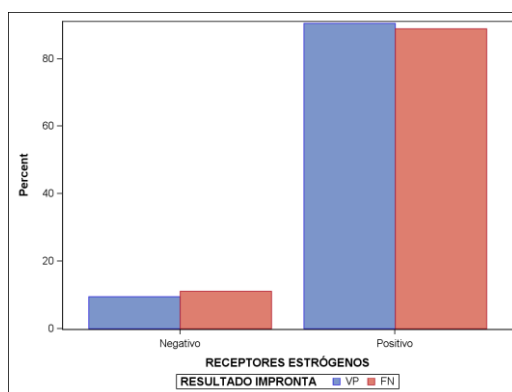
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de MULTIFOCALIDAD/ MULTICENTRICIDAD es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.0089	0.9247

Obtenemos un  $p$ -valor  $> 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 9. RESULTADO IMPRONTA vs RECEPTORES ESTRÓGENOS

	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
<b>RECEPTORES ESTRÓGENOS</b>					
Negativo	2	9.52	1	11.11	3
Positivo	19	90.48	8	88.89	27
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>30</b>



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 90.48% tiene Positivo.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 88.89% tiene Positivo.

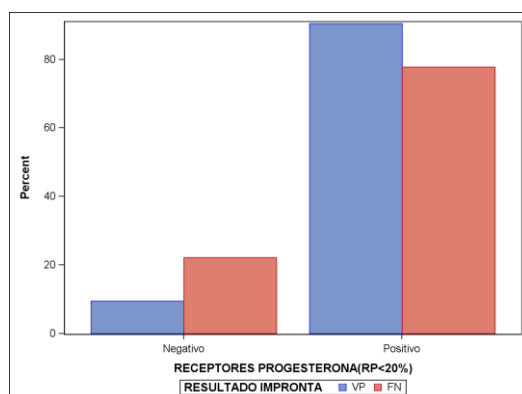
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de RECEPTORES ESTRÓGENOS es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.0173	0.8953

Obtenemos un  $p$ -valor  $> 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 10. RESULTADO IMPRONTA vs RECEPTORES PROGESTERONA (RP < 20%)

	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
RECEPTORES PROGESTERONA (RP < 20%)					
Negativo	2	9.52	2	22.22	4
Positivo	19	90.48	7	77.78	26
TOTAL	21	100.00	9	100.00	30



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 90.48% tienen Positivo.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 77.78% tienen Positivo.

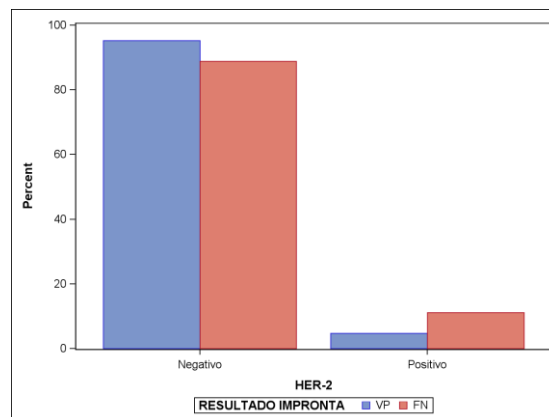
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de RECEPTORES PROGESTERONA (RP < 20%) es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.8171	0.3660

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 11. RESULTADO IMPRONTA vs HER-2

	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
HER-2					
Negativo	20	95.24	8	88.89	28
Positivo	1	4.76	1	11.11	2
TOTAL	21	100.00	9	100.00	30



Dentro de las pacientes con resultado VP, un 95.24% tienen Negativo.

Dentro de las pacientes con resultado FN, un 88.89% tienen Negativo.

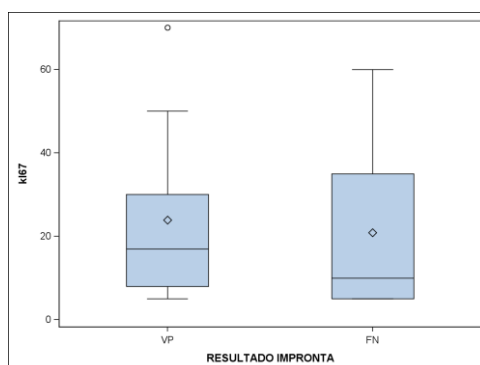
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de HER-2 es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.3762	0.5397

Obtenemos un  $p$ .valor $>0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 12. RESULTADO IMPRONTA vs KI67

ki67							
RESULTADO IMPRONTA	N	Mean	Median	Std Dev	Minimum	Maximum	N Miss
VP	15	23.867	17.000	18.799	5.000	70.000	6
FN	7	20.857	10.000	20.780	5.000	60.000	2



Dentro de las mujeres con resultado VP, la media es de 23.867 y la mediana 17. El mínimo y máximo corresponden a 5 y 70, respectivamente.

Dentro de las mujeres con resultado FN, la media es de 20.857 y la mediana 10. El mínimo y máximo corresponden a 5 y 60, respectivamente.

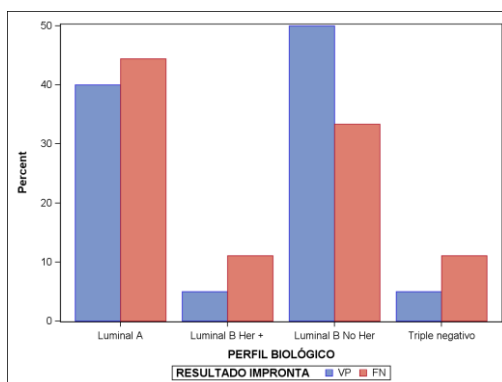
La variable KI67 no sigue una distribución Normal en cada uno de los grupos, por tanto, realizamos una comparación de medianas:

Statistic	Value	Prob
Wilcoxon Two-Sample Test	-0.6022	0.5470

Obtenemos un  $p$ -valor  $> 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 13. RESULTADO IMPRONTA vs PERFIL BIOLÓGICO

PERFIL BIOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
Luminal A	8	40.00	4	44.44	12
Luminal B HER-2 +	1	5.00	1	11.11	2
Luminal B No HER-2	10	50.00	3	33.33	13
Triple negativo	1	5.00	1	11.11	2
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>29</b>



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 50% tiene Luminal B No HER-2.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 44.44% tiene Luminal A.

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de PERFIL BIOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

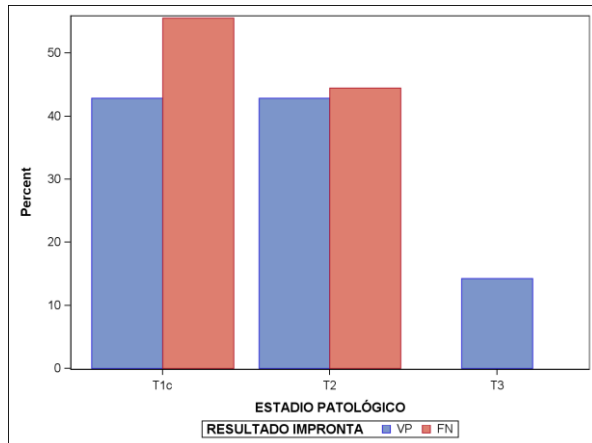


Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	3	1.0570	0.7875

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

#### 14. RESULTADO IMPRONTA vs ESTADIO PATOLÓGICO

ESTADIO PATOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
T1c	9	42.86	5	55.56	14
T2	9	42.86	4	44.44	13
T3	3	14.29	.	.	3
TOTAL	21	100.00	9	100.00	30



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 42.86% tienen T1c o T2.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 55.56% tienen T1c.

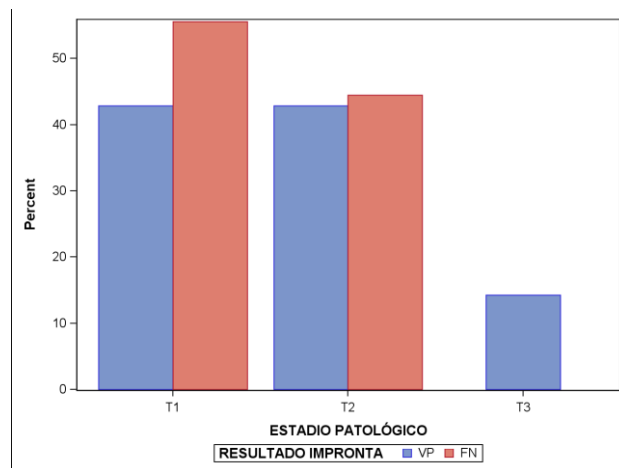
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO PATOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	2	2.3544	0.3081

Obtenemos un  $p.\text{valor} > 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 15. RESULTADO IMPRONTA vs ESTADIO PATOLÓGICO (AGRUPADO)

ESTADIO PATOLÓGICO	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
T1	9	42.86	5	55.56	14
T2	9	42.86	4	44.44	13
T3	3	14.29	.	.	3
TOTAL	21	100.00	9	100.00	30



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 42.86% tienen T1 o T2.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 55.56% tienen T1.

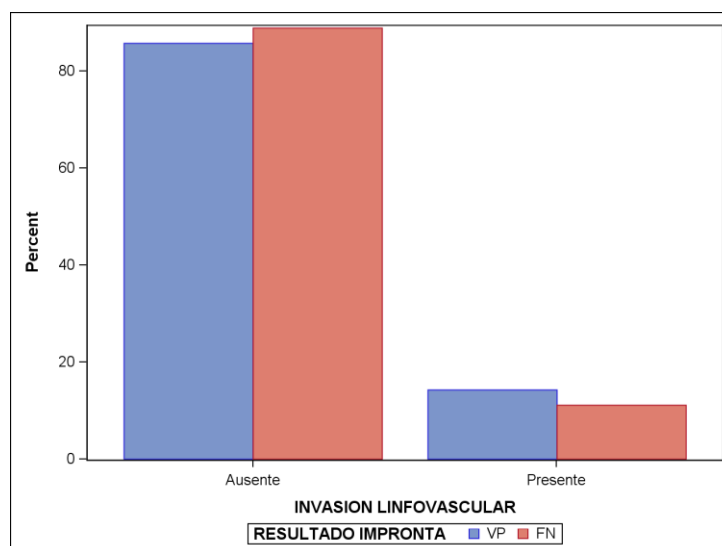
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de ESTADIO PATOLÓGICO es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	2	2.3544	0.3081

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

#### 16. RESULTADO IMPRONTA vs INVASION LINFOVASCULAR

	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
<b>INVASION LINFOVASCULAR</b>					
Ausente	18	85.71	8	88.89	26
Presente	3	14.29	1	11.11	4
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>30</b>



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 85.71% tiene Ausente.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 88.89% tiene Ausente.

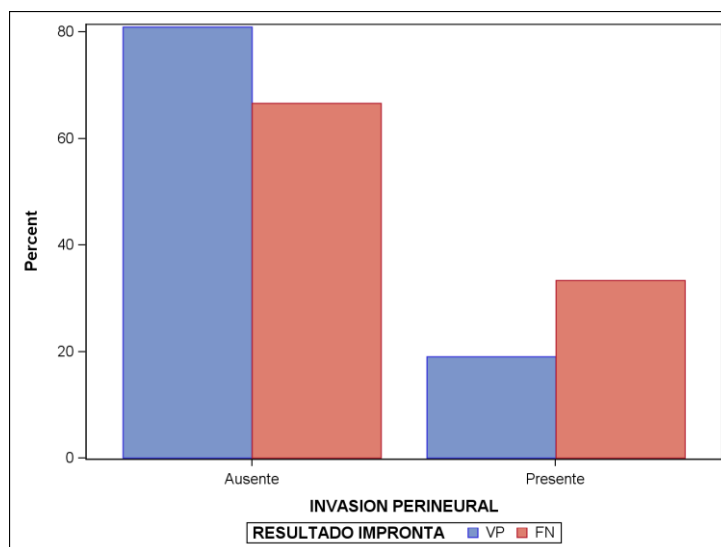
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de INVASION LINFOVASCULAR es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.0566	0.8119

Obtenemos un p.valor>0.05, por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 17. RESULTADO IMPRONTA vs INVASION PERINEURAL

	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
<b>INVASION PERINEURAL</b>					
Ausente	17	80.95	6	66.67	23
Presente	4	19.05	3	33.33	7
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>	<b>100.00</b>	<b>30</b>



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 80.95% tienen Ausente.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 66.67% tienen Ausente.

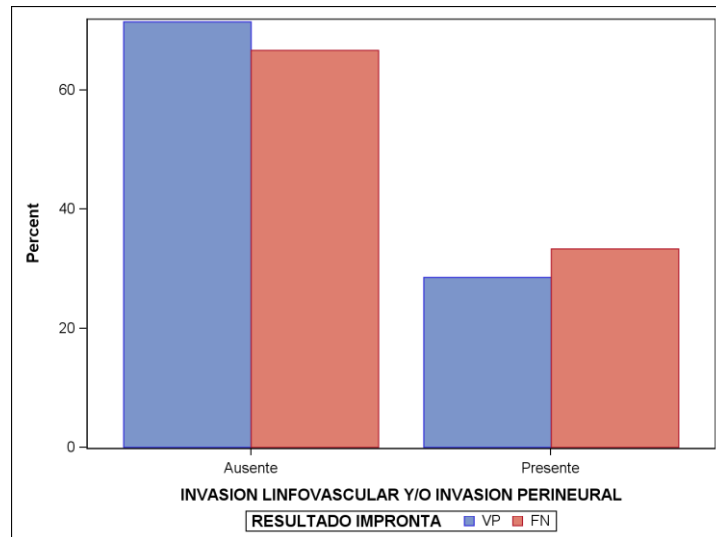
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de INVASION LINFOVASCULAR es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.6888	0.4066

Obtenemos un  $p.\text{valor} > 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

### 18. RESULTADO IMPRONTA vs INVASIÓN LINFOVASCULAR Y/O INVASION PERINEURAL

	RESULTADO IMPRONTA				TOTAL N
	VP		FN		
	N	%	N	%	
INVASION LINFOVASCULAR Y/O INVASION PERINEURAL					
Ausente	15	71.43	6	66.67	21
Presente	6	28.57	3	33.33	9
TOTAL	21	100.00	9	100.00	30



Dentro de las mujeres con resultado VP, un 71.43% tienen Ausente.

Dentro de las mujeres con resultado FN, un 66.67% tienen Ausente.

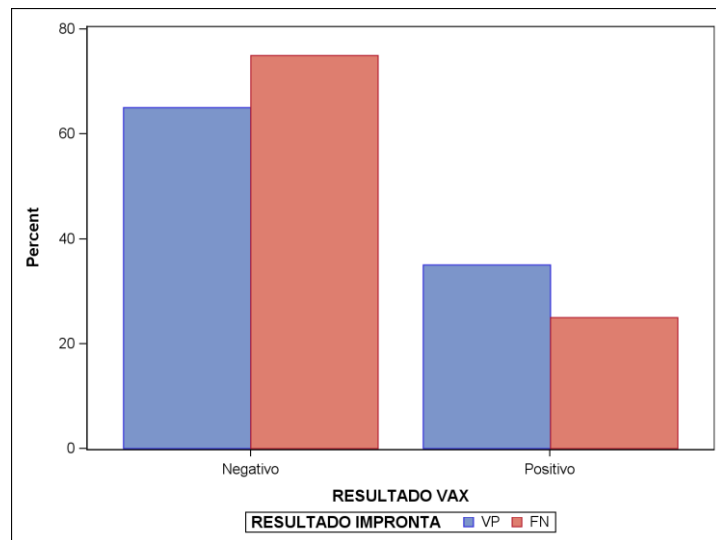
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de LINFOVASCULAR Y/O INVASION PERINEURAL es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.0673	0.7953

Obtenemos un  $p.\text{valor} > 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## F.COMPARACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE VACIAMIENTOS CON GANGLIOS AFECTOS ENTRE LOS VP Y LOS FN DE LA IMPRONTA

### 1. RESULTADO IMPRONTA vs RESULTADO VAX



Dentro de las 21 pacientes con resultado VP, un 33% tienen Resultado VAX Positivo.

Dentro de las 8 pacientes con resultado FN, un 25% tienen Resultado VAX Positivo.

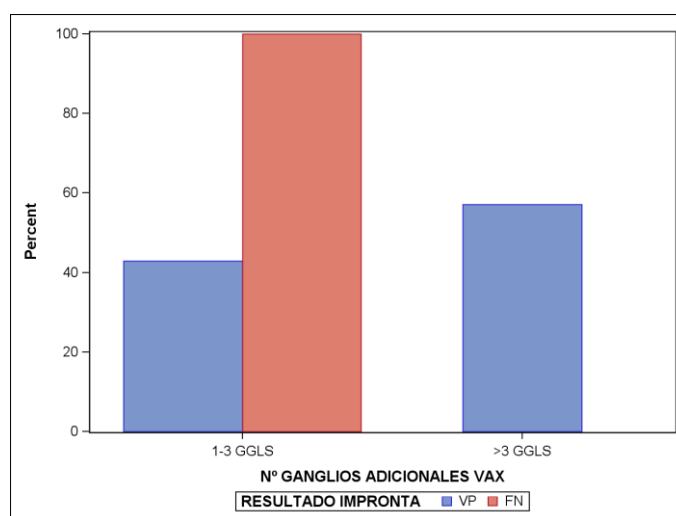
Realizamos un contraste para determinar si la distribución de RESULTADO VAX es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	0.2695	0.6037

Obtenemos un  $p$ .valor $>0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 2. RESULTADO VAX vs N° GANGLIOS ADICINALES VAX

	RESULTADO IMPRONTA				
	VP		FN		TOTAL
	N	%	N	%	N
<b>N° GANGLIOS ADICINALES VAX</b>					
1-3 GGLS	3	42.86	2	100.00	5
>3 GGLS	4	57.14	.	.	4
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>100.00</b>	<b>2</b>	<b>100.00</b>	<b>9</b>



De los 7 casos que tienen resultado de la impronta VP, un 57.14% tienen >3GGLS.

De los 2 casos que tienen resultado de la impronta FN, todos tienen 1-3GGLS.

Realizamos un contraste para determinar si la distribución de N° GANGLIOS ADICINALES VAX es diferente según la variable RESULTADO IMPRONTA:

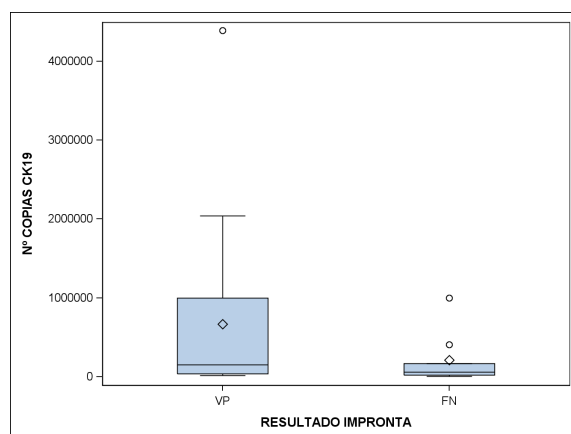
Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	2.8046	0.0940



Obtenemos un  $p$ .valor $<0.10$ , por tanto, hay diferencias estadísticamente significativas con un nivel de significación del 10%. Estas diferencias son debidas a que todos los casos con resultado de la impronta FN tienen 1-3GGLS.

### G.COMPARACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE COPIAS DE CK 19 ENTRE LOS VP Y LOS FN DE LA IMPRONTA

N° COPIAS CK19							
RESULTADO IMPRONTA	N	Mean	Median	Std Dev	Minimum	Maximum	N Miss
VP	21	665472.381	150120.000	1056586.945	15500.000	4390000.000	0
FN	9	210837.778	58470.000	322374.122	6700.000	1000000.000	0



Para las pacientes con resultado VP, la media de esta variable es 665472.381 y la mediana 150120. El mínimo y máximo corresponden a 15500 y 4390000, respectivamente.

Para las pacientes con resultado FN, la media de esta variable es 210837.778 y la mediana 58470. El mínimo y máximo corresponden a 6700 y 1000000, respectivamente.

La variable N° COPIAS CK19 no sigue una distribución Normal en cada uno de los grupos, por tanto, realizaremos la prueba no paramétrica de comparación de medianas:

Statistic	Value	Prob
Wilcoxon Two-Sample Test	-1.1542	0.2484

Obtenemos un  $p.\text{valor} > 0.05$ , por tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas.

## 10. BIBLIOGRAFÍA



- 1: Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. **Global cancer statistics**. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):134. PubMed PMID: 21296855
- 2: López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V, Suárez B. [**State of cancer in Spain: incidence**]. An Sist Sanit Navar. 2004 May-Aug;27(2):165-73. Spanish. PubMed PMID: 15381948
- 3: Siegel R, Naishadham D, Jemal A. **Cancer statistics, 2012**. CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29. doi: 10.3322/caac.20138. Epub 2012 Jan 4. PubMed PMID: 22237781
4. CDC. **Vital Signs: Racial Disparities in Breast Cancer Severity – United States, 2005–2009**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:922.
5. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, Li J, Ho GY, Xue X, Anderson GL, Kaplan RC, Harris TG, Howard BV, Wylie-Rosett J, Burk RD, Strickler HD. **Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women**. J Natl Cancer Inst. 2009 Jan 7;101(1):48-60. doi:10.1093/jnci/djn415. Epub 2008 Dec 30. PubMed PMID: 19116382; PubMed Central PMCID: PMC2639294.
6. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, Buist DS, Kerlikowske K, van Ravesteyn NT, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS, Miglioretti DL. **Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis**. Ann Intern Med. 2012 May 1;156(9):635-48. doi:10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006. Review. PubMed PMID: 22547473; PubMed Central PMCID: PMC3561467
7. McCormack VA, dos Santos Silva I. **Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis**. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Jun;15(6):1159-69. PubMed PMID: 16775176.
8. Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, Buist DS, Vacek PM, Smith-Bindman R, Yankaskas B, Carney PA, Ballard-Barbash R; **National Institutes of Health Breast Cancer Surveillance Consortium**. **Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk**. J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 7;99(5):386-95. PubMed PMID: 17341730
9. Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton LA, Farhat GN, Vacek PM, Weaver DL, Schairer C, Taplin SH, Sherman ME. **Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium**. J Natl Cancer Inst. 2012 Aug 22;104(16):1218-27. doi: 10.1093/jnci/djs327. Epub 2012 Aug 21. PubMed PMID: 22911616; PubMed Central PMCID: PMC3611814
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. **Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease**. Lancet. 2001 Oct 27;358(9291):1389-99. Review. PubMed PMID: 11705483.

11. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, Moore JW, Dowsett M, Fentiman IS, Wang DY. **A prospective study of endogenous serum hormone concentrations and breast cancer risk in premenopausal women on the island of Guernsey.** Br J Cancer.1997;75(7):1075-9. PubMed PMID: 9083346; PubMed Central PMCID: PMC2222732.
- 12.Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. **Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk.** JAMA.2011 Nov 2;306(17):1884-90. doi: 10.1001/jama.2011.1590. PubMed PMID: 22045766;PubMed Central PMCID: PMC3292347.
13. Hamajima N,et al.Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. **Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease.** Br J Cancer. 2002 Nov 18;87(11):1234-45. PubMed PMID: 12439712; PubMed Central PMCID: PMC2562507.
14. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. **Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis.** Eur J Cancer. 2005 Sep;41(13):2023-32. Review. PubMed PMID: 16084719
15. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, Diller LR, Constine LS, Smith RA, Mahoney MC, Morris EA, Montgomery LL, Landier W, Smith SM, Robison LL, Oeffinger KC. **Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer.** Ann Intern Med. 2010 Apr 6;152(7):444-55; W144-54. doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00009. Review. PubMed PMID: 20368650; PubMedCentral PMCID: PMC2857928.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. **Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease.** Lancet. 2002 Jul 20;360(9328):187-95. PubMed PMID: 12133652
17. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. **Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk.** Br J Cancer. 2008 Jan 15;98(1):9-14. doi: 10.1038/sj.bjc.6604145.Epub 2008 Jan 8. Review. PubMed PMID: 18182974; PubMed Central PMCID: PMC2359677.
18. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. **Physical activity and breast cancer prevention.** Recent Results Cancer Res. 2011;186:13-42. doi:10.1007/978-3-642-04231-7\_2. Review. PubMed PMID: 21113759.
19. Osteen RT, Cady B, Chmiel JS, Clive RE, Doggett RL, Friedman MA, Hussey DH,Kraybill WG, Urist MM, Winchester DP. **1991 national survey of carcinoma of the breast by the Commission on Cancer.** J Am Coll Surg. 1994 Mar;178(3):213-9. PubMed PMID: 8149010.
20. BLAND, Kirby I.; COPELAND, Edward M. (ed.). **La mama: manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas.** Ed. Médica Panamericana, 2007.

21. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. **Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality.** *BMJ.* 2000 Sep 16;321(7262):665-9. PubMed PMID: 10987769; PubMed Central PMCID: PMC27479.
22. Bolívar AV, Alonso-Bartolomé P, García EO, Ayensa FG. **Ultrasound-guided core needle biopsy of non-palpable breast lesions: a prospective analysis in 204 cases.** *Acta Radiol.* 2005 Nov;46(7):690-5. PubMed PMID: 16372687.
23. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. **Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging.** *Eur Radiol.* 2008 Jul;18(7):1307-18. doi: 10.1007/s00330-008-0863-7. Epub 2008 Apr 4. PubMed PMID: 18389253; PubMed Central PMCID: PMC2441490.
24. Camps J, Sentís M, Ricart V, et al. **Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama. Impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes.** *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2007;20:53-66
25. **AJCC Cancer Staging Manual, (7th edition).** Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. New York, Springer 2010.
26. **UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed.** L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz and Ch. Wittekind. Wiley-Blackwell. 2010. ISBN 1444358960.
27. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. **Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer.** *Br J Cancer.* 2005 Oct 31 ;93(9):1046-52 . PubMed PMID:16175185; PubMed Central PMCID: PMC2361680.
28. Allred DC. **Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history.** *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):134-8. doi:10.1093/jncimonographs/lgq035. Review. PubMed PMID: 20956817.
29. Schwartz GF, Patchefsky AS, Finklestein SD, Sohn SH, Prestipino A, Feig SA, Singer JS. **Nonpalpable in situ ductal carcinoma of the breast. Predictors of multicentricity and microinvasion and implications for treatment.** *Arch Surg.* 1989 Jan;124(1):29-32. PubMed PMID: 2535928.
30. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, Wolmark N. **Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma.** *Cancer.* 1999 Aug;86(3):429-38. PubMed PMID: 10430251.
31. Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, Blair S. **Intracystic papillary carcinoma: a review of 917 cases.** *Cancer.* 2008 Sep 1;113(5):916-20. doi:10.1002/cncr.23723. PubMed PMID: 18661510; PubMed Central PMCID: PMC2559962.
32. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. **Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence.** *Cancer.* 1989 Feb 15;63(4):618-24. PubMed PMID: 2536582

33. Poller DN, Silverstein MJ, Galea M, Locker AP, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO. **Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression.** *Mod Pathol.* 1994 Feb;7(2):257-62. PubMed PMID: 7911998.
34. Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, van de Vijver MJ, Zafrani B. **Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification.** *Semin Diagn Pathol.* 1994 Aug;11(3):167-80. Review. PubMed PMID: 7831528.
35. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. **The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.** *Histopathology.* 2002 Sep;41(3A):154-61. PubMed PMID:12405947.
36. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, Luini A, Brenelli F, Gatti G, Viale G. **Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution.** *Cancer.* 2008 Oct 1;113(7):1511-20. doi:10.1002/cncr.23811. PubMed PMID: 18704988
37. Li CI, Moe RE, Daling JR. **Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years.** *Arch Intern Med.* 2003 Oct 13;163(18):2149-53. PubMed PMID: 14557212
38. Liu GF, Yang Q, Haffty BG, Moran MS. **Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Dec 1;75(5):1304-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.070. Epub 2009 Apr 20. PubMed PMID: 19386432.
39. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. **A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma.** *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Oct;111(3):541-7. Epub 2007 Nov 18. PubMed PMID: 18026874.
40. Huober J, Gelber S, Goldhirsch A, Coates AS, Viale G, Öhlschlegel C, Price KN, Gelber RD, Regan MM, Thürlimann B. **Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials.** *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2843-51. doi: 10.1093/annonc/mds105. Epub 2012 Jun 14. PubMed PMID:22707751; PubMed Central PMCID: PMC3477879.
41. Walsh MM, Bleiweiss IJ. **Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity.** *Hum Pathol.* 2001 Jun;32(6):583-9. PubMed PMID: 11431712.
42. Tavassoli FA. **Classification of metaplastic carcinomas of the breast.** *Pathol Annu.* 1992;27 Pt 2:89-119. PubMed PMID: 1584629.
43. Hennessy BT, Krishnamurthy S, Giordano S, Buchholz TA, Kau SW, Duan Z, Valero V, Hortobagyi GN. **Squamous cell carcinoma of the breast.** *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):7827-35. PubMed PMID: 16258085



44. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. **Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base.** Ann Surg Oncol. 2007 Jan;14(1):166-73. Epub 2006 Oct 26. PubMed PMID: 17066230
45. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. **Molecular portraits of human breast tumours.** Nature. 2000 Aug 17;406(6797):747-52. PubMed PMID: 10963602
46. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. **Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Sep 11;98(19):10869-74. PubMed PMID: 11553815; PubMed Central PMCID: PMC58566
47. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. **Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013.** Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2206-23. doi: 10.1093/annonc/mdt303. Epub 2013 Aug 4. PubMed PMID: 23917950; PubMed Central PMCID: PMC3755334.
48. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JJ, He X, Perou CM. **Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer.** Breast Cancer Res. 2010;12(5):R68. doi:10.1186/bcr2635. Epub 2010 Sep 2. PubMed PMID: 20813035; PubMed Central PMCID:PMC3096954
49. Carter CL, Allen C, Henson DE. **Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.** Cancer. 1989 Jan 1;63(1):181-7. PubMed PMID: 2910416
50. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. **Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status.** Breast Cancer Res Treat. 2009 Sep;117(1):199-204. doi: 10.1007/s10549-008-0102-6. Epub 2008 Jul 4. PubMed PMID:18600446
51. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. **Cancer statistics, 2014.** CA Cancer J Clin. 2014 Jan-Feb;64(1):9-29. doi: 10.3322/caac.21208. Epub 2014 Jan 7. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2014 Sep-Oct;64(5):364. PubMed PMID: 24399786
52. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. **Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases.** J Natl Cancer Inst. 2010 Mar 17;102(6):410-25. doi: 10.1093/jnci/djq008. Epub 2010 Feb 26. Review. PubMed PMID: 20190185.

53. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Lindtner J, Snyder R, Thürlimann B, Murray E, Viale G, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group. **Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials.** *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20;26(18):3006-14. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9336. Epub 2008 May 5. PubMed PMID: 18458044.

54. Elston CW, Ellis IO. **Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.** *Histopathology.* 1991 Nov;19(5):403-10. PubMed PMID: 1757079.

55. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. **Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma.** *J Clin Oncol.* 2008 Jul 1;26(19):3153-8. doi: 10.1200/JCO.2007.15.5986. Epub 2008 May 19. PubMed PMID: 18490649.

56. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. **Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up.** *Histopathology.* 1994 Jan;24(1):41-7. PubMed PMID: 8144141.

57. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, Czene K. **Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics.** *J Clin Oncol.* 2011 Oct 20;29(30):4014-21. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6462. Epub 2011 Sep 12. PubMed PMID: 21911717.

58. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. **HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer.** *J Clin Oncol.* 1989 Aug;7(8):1120-8. PubMed PMID: 2569032.

59. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, Huntsman D, Olivotto IA, Nielsen TO, Gelmon K. **Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers.** *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5697-704. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8659. Epub 2008 Nov 10. PubMed PMID: 19001334.

60. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, Tubiana-Mathieu N, Sigal-Zafrani B, Arnould L, Gompel A, Egele C, Poulet B, Clough KB, Crouet H, Fourquet A, Lefranc JP, Mathelin C, Rouyer N, Serin D, Spielmann M, Haugh M, Chenard MP, Brain E, de Cremoux P, Bellocq JP. **Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review.** *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Apr;132(3):895-915. doi: 10.1007/s10549-011-1837-z. Epub 2011 Nov 3. Review. PubMed PMID: 22048814; PubMed Central PMCID: PMC3332349.

61. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. **Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients.** Br J Cancer. 2007 May 21;96(10):1504-13. Epub 2007 Apr 24. PubMed PMID: 17453008; PubMed Central PMCID: PMC2359936.
62. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. **TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes.** Oncogene. 2007 Apr 2;26(15):2157-65. Review. PubMed PMID: 17401424
63. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. **Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Sep 11;98(19):10869-74. PubMed PMID: 11553815; PubMed Central PMCID: PMC58566.
64. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC. **Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network.** Cancer. 2012 Nov 15;118(22):5463-72. doi: 10.1002/cncr.27581. Epub 2012 Apr 27. PubMed PMID: 22544643; PubMed Central PMCID: PMC3611659
65. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, et al. **Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer.** N Engl J Med. 1985 Mar 14;312(11):665-73. PubMed PMID: 3883167.
66. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. **Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience.** Ann Surg Oncol. 2011 Oct;18(11):3117-22. doi: 10.1245/s10434-011-1974-y. Epub 2011 Aug 17. PubMed PMID: 21847697
67. Carlson GW. **Technical advances in skin sparing mastectomy.** Int J Surg Oncol. 2011;2011:396901. doi: 10.1155/2011/396901. Epub 2011 Apr 28. PubMed PMID: 22312504; PubMed Central PMCID: PMC3263685
68. Audretsch W, Rezai M, Kolotas C, et al. **Tumor-specific immediate reconstruction in breast cancer patients.** Perspect Plast Surg 1998;11:71-106.
69. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. **Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction.** Ann Plast Surg. 1998 Nov;41(5):471-81. PubMed PMID: 9827948

70. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K, Yarnold JR. **The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.** *Lancet.* 2008 Mar 29;371(9618):1098-107. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7. Epub 2008 Mar 19. PubMed PMID: 18355913; PubMed Central PMCID: PMC2277488
71. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. **Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial.** *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3259-65. Epub 2007 Jun 18. PubMed PMID: 17577015.
72. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. **Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011.** *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47. doi: 10.1093/annonc/mdr304. Epub 2011 Jun 27. PubMed PMID: 21709140; PubMed Central PMCID: PMC3144634
73. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. **Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi12-24. doi:10.1093/annonc/mdr371. PubMed PMID: 21908498
74. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. **Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials.** *Lancet.* 2011 Aug 27;378(9793):771-84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8. Epub 2011 Jul 28. PubMed PMID: 21802721; PubMed Central PMCID: PMC3163848.
75. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF; ATAC/LATTE investigators. **Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial.** *Lancet Oncol.* 2010 Dec;11(12):1135-41. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70257-6. Epub 2010 Nov 17. PubMed PMID: 21087898
76. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). **Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.** *Lancet.* 2005 May 14-20;365(9472):1687-717. PubMed PMID: 15894097.
77. Sociedad española de Senología y patología mamaria. **Manual de Práctica Clínica en Senología 2012** 2ª edición .p. 95-96
78. Jatoi I. **The natural history of breast cancer.** *Surg Clin North Am.* 1999 Oct;79(5):949-60. Review. PubMed PMID: 10572545.

79. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. **Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation.** *N Engl J Med.* 2002 Aug 22;347(8):567-75. PubMed PMID: 12192016
80. Bernet, L., Pinero, A., Vidal-Sicart, S., Peg, V., Giménez, J., Algara, M., & Agulló, A. M. (2014). **Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.** *Revista de Senología y Patología Mamaria*, Volume 27, Issue 1, Pages 43-53
81. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnett DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. **Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial.** *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 3;98(9):599-609. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2006 Jun 21;98(12):876. PubMed PMID: 16670385.
82. Mabry H, Giuliano AE. **Sentinel node mapping for breast cancer: progress to date and prospects for the future.** *Surg Oncol Clin N Am.* 2007 Jan;16(1):55-70. Review. PubMed PMID: 17336236
83. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, Duez N, Cataliotti L, Klinkenbijnl JH, Westenbergh HA, van der Mijle H, Snoj M, Hurkmans C, Rutgers EJ. **Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial.** *Ann Surg Oncol.* 2010 Jul;17(7):1854-61. doi:10.1245/s10434-010-0945-z. Epub 2010 Mar 19. PubMed PMID: 20300966; PubMed Central PMCID: PMC2889289.
84. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrida S, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Intra M, Maisonneuve P, Zucca F, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Vezzoli D. **Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study.** *Ann Surg.* 2010 Apr;251(4):595-600. doi:10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a. PubMed PMID: 20195151.
85. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. **The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study.** *N Engl J Med.* 1998 Oct 1;339(14):941-6. PubMed PMID: 9753708.
86. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. **Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis.** *Cancer.* 2006 Jan 1;106(1):4-16. Review. PubMed PMID: 16329134
87. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, Weaver DL, Ashikaga T, Bryant J, Single RM, Wolmark N. **NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial.** *Ann Surg Oncol.* 2004 Mar;11(3 Suppl):208S-10S. PubMed PMID: 15023753.

88. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Weaver DL, Miller BJ, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Mammolito DM, McCready DR, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. **Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial.** *Lancet Oncol.* 2007 Oct;8(10):881-8. PubMed PMID: 17851130
89. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. **Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial.** *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):927-33. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2. PubMed PMID: 20863759; PubMed Central PMCID: PMC3041644.
90. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. **Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy.** *Ann Surg.* 1995 Sep;222(3):394-9; discussion 399-401. Review. PubMed PMID: 7677468; PubMed Central PMCID: PMC1234825.
91. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, Rutgers EJ, Valdés Olmos R, Schultze Kool LJ. **Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer.** *Eur J Cancer.* 2003 May;39(8):1068-73. PubMed PMID: 12736105
92. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. **Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US.** *Radiology.* 1992 Apr;183(1):215-20. PubMed PMID: 1549675
93. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, Bassett RL Jr, Hunt KK. **Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study.** *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Sep;191(3):646-52. doi: 10.2214/AJR.07.2460. PubMed PMID: 18716089
94. Gulec SA, Su J, O'Leary JP, Stoller A. **Clinical utility of frozen section in sentinel node biopsy in breast cancer.** *Am Surg.* 2001 Jun;67(6):529-32. PubMed PMID: 11409799.
95. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. **Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes.** *Lancet.* 1997 Jun 28;349(9069):1864-7. PubMed PMID: 9217757.
96. Cox C, Centeno B, Dickson D, Clark J, Nicosia S, Dupont E, Greenberg H, Stowell N, White L, Patel J, Furman B, Cantor A, Hakam A, Ahmad N, Diaz N, King J. **Accuracy of intraoperative imprint cytology for sentinel lymph node evaluation in the treatment of breast carcinoma.** *Cancer.* 2005 Feb 25;105(1):13-20. PubMed PMID: 15605359

97. Llatjós M, Castellà E, Fraile M, Rull M, Julián FJ, Fusté F, Rovira C, Fernández-Llamazares J. **Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma: accuracy of rapid imprint cytology compared with definitive histologic workup.** *Cancer.* 2002 Jun 25;96(3):150-6. PubMed PMID:12115303
98. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Paganelli G, Bedoni M, Orvieto E. **Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients.** *Cancer.* 1999 Jun 1;85(11):2433-8. PubMed PMID:10357414
99. Liu LC, Lang JE, Lu Y, Roe D, Hwang SE, Ewing CA, Esserman LJ, Morita E, Treseler P, Leong SP. **Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single-institution experience.** *Cancer.* 2011 Jan 15;117(2):250-8. doi: 10.1002/cncr.25606. Epub 2010 Sep 3. PubMed PMID: 20818649.
100. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. **Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer.** *Ann Surg Oncol.* 1998 Dec;5(8):689-94. PubMed PMID: 9869514.
101. Ratanawichitrasin A, Biscotti CV, Levy L, Crowe JP. **Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer.** *Br J Surg.* 1999 Oct;86(10):1346-8. PubMed PMID: 10540148.
102. Henry-Tillman RS, Korourian S, Rubio IT, Johnson AT, Mancino AT, Massol N, Smith LF, Westbrook KC, Klimberg VS. **Intraoperative touch preparation for sentinel lymph node biopsy: a 4-year experience.** *Ann Surg Oncol.* 2002 May;9(4):333-9. PubMed PMID: 11986184
103. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. **Accuracy of imprint cytology for intraoperative diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer.** *Ann Surg.* 2008 May;247(5):839-42. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181675855. PubMed PMID: 18438122
104. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, Kato Y, Tsuda H, Ueda S, Sato K, Tamaki Y, Noguchi S, Kataoka TR, Nakajima H, Komoike Y, Inaji H, Tsugawa K, Suzuki K, Nakamura S, Daitoh M, Otomo Y, Matsuura N. **One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients.** *Clin Cancer Res.* 2007 Aug 15;13(16):4807-16. PubMed PMID: 17699859.
105. Cserni G. **Complete sectioning of axillary sentinel nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients.** *J Clin Pathol.* 2002 Dec;55(12):926-31. Review. PubMed PMID: 12461060; PubMed Central PMCID: PMC1769842
106. Weaver DL. **Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale.** *Mod Pathol.* 2010 May;23 Suppl 2:S26-32. doi: 10.1038/modpathol.2010.36. Review. PubMed PMID: 20436499

107. Mesker WE, Torrenge H, Sloos WC, Vrolijk H, Tollenaar RA, de Bruin PC, vanDiest PJ, Tanke HJ. **Supervised automated microscopy increases sensitivity and efficiency of detection of sentinel node micrometastases in patients with breast cancer.** J Clin Pathol. 2004 Sep;57(9):960-4. PubMed PMID: 15333658; PubMedCentral PMCID: PMC1770405.
108. Cserni G. **Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification.** J Clin Pathol. 2012 Mar;65(3):193-9. doi:10.1136/jclinpath-2011-200301. Epub 2011 Nov 16. Review. PubMed PMID: 22090341.
109. Tiernan JP, Verghese ET, Nair A, Pathak S, Kim B, White J, Thygesen H, Horgan K, Hanby AM. **Systematic review and meta-analysis of cytokeratin 19-based one-step nucleic acid amplification versus histopathology for sentinel lymph node assessment in breast cancer.** Br J Surg. 2014 Mar;101(4):298-306. doi:10.1002/bjs.9386. Review. PubMed PMID: 24536007.
110. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, Moral A, Ballester B, Vidal S. **Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000.** Ann Surg Oncol. 2013 Jan;20(1):120-7. doi:10.1245/s10434-012-2569-y. Epub 2012 Sep 7. PubMed PMID: 22956062.
111. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. **Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2013 Apr;14(4):297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4. Epub 2013 Mar 11. Erratum in: Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):e254. PubMed PMID: 23491275; PubMed Central PMCID: PMC3935346
112. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. **Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial.** JAMA. 2011 Feb 9;305(6):569-75. doi:10.1001/jama.2011.90. PubMed PMID: 21304082
113. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijl JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. **Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial.** Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):1303-10. doi:10.1016/S1470-2045(14)70460-7. Epub 2014 Oct 15. PubMed PMID: 25439688; PubMed Central PMCID: PMC4291166



114. Latosinsky S, Berrang TS, Cutter CS, George R, Olivotto I, Julian TB, Hayashi A, Baliski C, Croshaw RL, Erb KM, Chen J. CAGS and ACS Evidence Based Reviews in Surgery. 40. **Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis.** Can J Surg. 2012 Feb;55(1):66-9.

doi:10.1503/cjs.036011. PubMed PMID: 22269305; PubMed Central PMCID: PMC3270088

115. Giuliano AE, Morrow M, Duggal S, Julian TB. **Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer?** Clin Exp Metastasis. 2012 Oct;29(7):687-92.doi: 10.1007/s10585-012-9515-z. Epub 2012 Aug 29. PubMed PMID: 22926446.

116. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, Borgen PI, Cody HS 3rd, Kattan MW. **A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy.** Ann Surg Oncol. 2003 Dec;10(10):1140-51. PubMed PMID: 14654469.

117. Katz A, Smith BL, Golshan M, Niemierko A, Kobayashi W, Raad RA, Kelada A, Rizk L, Wong JS, Bellon JR, Gadd M, Specht M, Taghian AG. **Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer.** J Clin Oncol. 2008 May 1;26(13):2093-8. doi: 10.1200/JCO.2007.11.9479. PubMed PMID: 18445838.

118. Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Gordon P, Soran A. **Predictive probability of four different breast cancer nomograms for nonsentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel node biopsy.** J Am Coll Surg. 2009 Feb;208(2):229-35. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.029. Epub 2008 Dec 18. PubMed PMID: 19228534

119. Espinosa-Bravo M, Sansano I, Pérez-Hoyos S, Ramos M, Sancho M, Xercavins J, Rubio IT, Peg V. **Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay.** Eur J Surg Oncol. 2013 Jul;39(7):766-73. doi: 10.1016/j.ejso.2013.03.011. Epub 2013 Apr 19. PubMed PMID: 23607911.

120 Huxley N, Jones-Hughes T, Coelho H, Snowsill T, Cooper C, Meng Y, Hyde C, Mújica-Mota R. **A systematic review and economic evaluation of intraoperativetests [RD-100i one-step nucleic acid amplification (OSNA) system and Metasintest] for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer.** HealthTechnol Assess. 2015 Jan;19(2):v-xxv, 1-215. doi: 10.3310/hta19020. Review. PubMed PMID: 25586547

121 Cutress RI, McDowell A, Gabriel FG, Gill J, Jeffrey MJ, Agrawal A, Wise M, Raftery J, Cree IA, Yiangou C. **Observational and cost analysis of the implementation of breast cancer sentinel node intraoperative molecular diagnosis.** J Clin Pathol. 2010 Jun;63(6):522-9. doi: 10.1136/jcp.2009.072942. Epub 2010 May 3. PubMed PMID: 20439323.

122. Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D, Miralles-Tena JM. **[Diagnostic tests: basic concepts for their correct interpretation and use]**. *Cir Esp*. 2006 May;79(5):267-73. Review. Spanish. PubMed PMID: 16753115
123. Bermejo Fraile B. **Epidemiología clínica aplicada a la toma de decisiones en medicina**. Departamento de Salud. Gobierno de Navarra; 2001.
124. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. **Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004**. *Breast J*. 2009 Nov-Dec;15(6):593-602. doi:10.1111/j.1524-4741.2009.00822.x. Epub 2009 Sep 17. PubMed PMID: 19764994.
- 125 Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. **Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer**. *Ann Surg Oncol*. 1998 Dec;5(8):689-94. PubMed PMID: 9869514.
126. Ratanawichitrasin A, Biscotti CV, Levy L, Crowe JP. **Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer**. *Br J Surg*. 1999 Oct;86(10):1346-8. PubMed PMID: 10540148.
127. Henry-Tillman RS, Korourian S, Rubio IT, Johnson AT, Mancino AT, Massol N, Smith LF, Westbrook KC, Klimberg VS. **Intraoperative touch preparation for sentinel lymph node biopsy: a 4-year experience**. *Ann Surg Oncol*. 2002 May;9(4):333-9. PubMed PMID: 11986184
128. Barranger E, Antoine M, Grahek D, Callard P, Uzan S. **Intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in breast cancer**. *J Surg Oncol*. 2004 Jun 1;86(3):128-33. Review. PubMed PMID: 15170650.
129. Cox C, Centeno B, Dickson D, Clark J, Nicosia S, Dupont E, Greenberg H, Stowell N, White L, Patel J, Furman B, Cantor A, Hakam A, Ahmad N, Diaz N, King J. **Accuracy of intraoperative imprint cytology for sentinel lymph node evaluation in the treatment of breast carcinoma**. *Cancer*. 2005 Feb 25;105(1):13-20. PubMed PMID: 15605359
130. Chicken DW, Kocjan G, Falzon M, Lee AC, Douek M, Sainsbury R, Keshtgar MR. **Intraoperative touch imprint cytology for the diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer**. *Br J Surg*. 2006 May;93(5):572-6. PubMed PMID:16550634
131. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. **Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer**. *Br J Surg*. 2005 Sep;92(9):1068-80. Review. PubMed PMID: 16106479.
132. Chen JJ, Chen JY, Yang BL, Yang WT, Shao ZM, Wang YS, Ou YT, Cao XC, Liu YH, Wu J. **Comparison of molecular analysis and touch imprint cytology for the intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in primary breast cancer: results of the China Breast Cancer Clinical Study Group (CBCSG) 001c trial**. *Eur JSurg Oncol*. 2013 May;39(5):442-9. doi: 10.1016/j.ejso.2013.02.005. Epub 2013 Mar 7. PubMed PMID: 23465181.

133. Creager AJ, Geisinger KR, Shiver SA, Perrier ND, Shen P, Ann Shaw J, Young PR, Levine EA. **Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma by imprint cytology.** Mod Pathol. 2002 Nov;15(11):1140-7. PubMed PMID: 12429792.

134. Fisher CJ, Boyle S, Burke M, Price AB. **Intraoperative assessment of nodal status in the selection of patients with breast cancer for axillary clearance.** Br J Surg. 1993 Apr;80(4):457-8. PubMed PMID: 8495310

135. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. **Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes.** Lancet. 1997 Jun 28 ;349(9069):1864-7. PubMed PMID: 9217757

136. Cserni G. **Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification.** J Clin Pathol. 2012 Mar;65(3):193-9. doi:10.1136/jclinpath-2011-200301. Epub 2011 Nov 16. Review. PubMed PMID: 22090341.

137. Chu PG, Weiss LM. **Keratin expression in human tissues and neoplasms.** Histopathology. 2002 May;40(5):403-39. Review. PubMed PMID: 12010363

138. Maiorano E, Mazzarol GM, Pruneri G, Mastropasqua MG, Zurrada S, Orvieto E, Viale G. **Ectopic breast tissue as a possible cause of false-positive axillary sentinel lymph node biopsies.** Am J Surg Pathol. 2003 Apr;27(4):513-8. PubMed PMID: 12657937

139. Zgajnar J, Frkovic-Grazio S, Besic N, Hocevar M, Vidergar-Kralj B, Gerljevic A, Pogacnik A. **Low sensitivity of the touch imprint cytology of the sentinel lymph node in breast cancer patients--results of a large series.** J Surg Oncol. 2004 Feb;85(2):82-6; discussion 87. PubMed PMID: 14755508

140. Cohen C, Alazraki N, Styblo T, Waldrop SM, Grant SF, Larsen T. **Immunohistochemical evaluation of sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients.** Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2002 Dec;10(4):296-303. PubMed PMID: 12607596.

141. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramanian VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; **American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer.** J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7703-20. Epub 2005 Sep 12. PubMed PMID: 16157938.

142. Piñero-Madrona A, Ruiz-Merino G, Bernet L, Miguel-Martínez B, Vicente-García F, Viguri-Díaz MA, Giménez-Climent J. **Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes.** Breast. 2014 Dec;23(6):859-64. doi: 10.1016/j.breast.2014.09.005. Epub 2014 Oct 3. PubMed PMID: 25283682

143. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Cháves-Benito A, Campillo-Soto A, Carrillo A, Aguayo-Albasini JL. [**One-step nucleic acid amplification (OSNA) assay for sentinel lymph node metastases as an alternative to conventional postoperative histology in breast cancer: A cost-benefit analysis**]. *Cir Esp*. 2011 Aug-Sep;89(7):456-62. doi: 10.1016/j.ciresp.2011.04.013. Epub 2011 Jun 12. Spanish. PubMed PMID: 21664607.

144. Raia-Barjat T, Trombert B, Khaddage A, Douchet C, Seffert P, Peoc'h M, Falk AT, Magné N, Chauleur C. **OSNA (one-step nucleic acid amplification) sentinel lymph node intraoperative molecular analysis in breast cancer: a cost-benefit analysis**. *Med Oncol*. 2014 Dec;31(12):322. doi: 10.1007/s12032-014-0322-z. Epub 2014 Nov 22. PubMed PMID: 25416045.

145. Chaudhry A, Williams S, Cook J, Jenkins M, Sohail M, Calder C, Winters ZE, Rayter Z. The real-time intra-operative evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer patients using One Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) and implications for clinical decision-making. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Feb;40(2):150-7. doi:10.1016/j.ejso.2013.12.007. Epub 2013 Dec 18. PubMed PMID: 24378008.