

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL  
ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA**

“VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA TRANSQUIRURGICA DE  
IMPRONTA CITOLÓGICA Y CONGELACIÓN VERSUS  
HISTOPATOLÓGICO DEFINITIVO EN GANGLIO CENTINELA DE  
LAS PACIENTES OPERADAS DE ENERO A DICIEMBRE DEL  
2013 EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN DE LA  
CIUDAD DE QUITO”

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL  
TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA**

**DR. DANIEL MOYA CARRILLO**

**DIRECTORA DE TESIS: DRA. CECILIA BALLADARES**  
**DIRECTORA METODOLOGICA: DRA. PAMELA CABEZAS**

**Quito, 2015**

## DEDICATORIA

*A mis hijas, a cada una de ellas,  
motores imprescindibles para los  
logros en mi vida, a Ajanni por  
su fuerza y templanza, a Isabella  
por su amor y ternura, a Daniela  
por su paciencia y comprensión y a  
Tammia por el empuje y su  
entereza.*

*(Ningún triunfo en la vida es  
mayor que ser Padre)*

## AGRADECIMIENTOS

- A mis hijas, por todo el tiempo robado en pos de una meta.
- A mis padres, que siempre supieron de diferentes maneras impulsar este evento en mi vida
- A los amigos con quienes caminamos juntos, a los que me precedieron, y a los que se quedaron en el camino, gracias a todos.
- A los maestros, quienes siempre fueron artífices del caminar que nos trajo hasta aquí.
- A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, nuestra casa por tantos años, fiel testigo de momentos buenos y de los otros.
- Finalmente y con extremo cariño a mis tutores y directores de tesis, a los lectores y todas aquellas personas que tuvieron algo que ver en este momento.

Gracias...

## **TABLA DE CONTENIDOS**

**Resumen**

**Abstract**

**Capítulo I**

**Introducción**

**Capitulo II**

**Revisión Bibliográfica**

**Capitulo III**

**Materiales y Métodos**

**Capítulo VI**

**Resultados**

**Capítulo V**

**Discusión**

**Capítulo VI**

**Conclusiones**

**Capitulo VII**

**Recomendaciones**

**Bibliografía**

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1: Edad.....</b>	<b>23-24</b>
<b>Tabla 2: Antecedentes familiares.....</b>	<b>25</b>
<b>Tabla 3: Diagnostico por Impronta.....</b>	<b>27</b>
<b>Tabla 4: Diagnostico por Histopatológico .....</b>	<b>28</b>
<b>Tabla 5: Diagnostico por Histopatológico , Subtipos.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabla 6: Validación del test de impronta, análisis general.....</b>	<b>32</b>
<b>Tabla 7: Validación del test de impronta, Subtipo A.....</b>	<b>35</b>
<b>Tabla 8: Validación del test de impronta, Subtipo B.....</b>	<b>36</b>
<b>Tabla 9: Validación del test de impronta, Subtipo HER 2.....</b>	<b>37</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1: Cirugía de Ganglio centinela.....</b>	<b>13</b>
<b>Figura 2: Mamografía Estándar.....</b>	<b>15</b>
<b>Figura 3: Impronta Citológica.....</b>	<b>16</b>
<b>Figura 4: Subclasificación molecular de cáncer de mama.....</b>	<b>18</b>
<b>Figura 5: Localización más frecuente estudiada.....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 6: Valores totales comparados por técnica .....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 7: Distribución total de casos por Subtipos moleculares.....</b>	<b>32</b>

## RESUMEN

El objetivo general del presente estudio fue comprobar que la fiabilidad de la impronta citológica y biopsia por congelación es alta en comparación a los resultados histopatológicos definitivos en el ganglio centinela, haciendo más confiable la decisión de ampliar la cirugía hasta el vaciamiento axilar o limitarse a un procedimiento conservador. Los objetivos específicos fueron verificar en que subclasificación histológica se relaciona con más fuerza la fiabilidad de la técnica de impronta y biopsia por congelación en el ganglio centinela, comparar la fiabilidad nacional con los valores internacionales de la técnica y finalmente indicar los diagnósticos más frecuentes en la realización de la impronta citológica y biopsia por congelación.

**Materiales y métodos:** Se estudiaron 138 pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama operadas con técnica de ganglio centinela con edades comprendidas entre 40 y 70 años a quienes se les realizó técnica de impronta citológica y biopsia por congelación transquirúrgica y posteriormente histopatológico definitivo, los datos se tomaron de la base de datos hospitalaria con las debidas autorizaciones y posterior analizadas en programa EPI-INFO.

**Resultados:** Encontramos que la edad promedio de las pacientes estudiadas fue de 53.6 años, el 43,48% (n=60) de las mismas tuvieron antecedentes familiares de cáncer mientras el 56.52% (n=78) no los presentaban. Con respecto a las localizaciones el CSE con 33.3% (n=46) es el sitio más frecuente, seguido por el CIE

27.54% (n=38), y finalmente por los cuadrantes inferiores con 19.57 % (n=27) cada uno.

El diagnóstico por impronta y biopsia por congelación dio positivo al 36.96% (n=51) y negativo al 63.04% (n=87) de las pacientes, mientras que el histopatológico definitivo dio positivo al 34.78% (n=48) y negativo al 65.22% (n=90).

Los diagnósticos de subtipos histológicos del cáncer se presentaron con el 43.48% para el subtipo A, el 35.51% para el subtipo B, y el 21.01% para el subtipo de clasificación HER2/NEU, siendo el primero el de la mayor frecuencia.

Finalmente en los valores la técnica de impronta y biopsia por congelación se obtuvo una sensibilidad del 94% y especificidad de 93% con un valor predictivo positivo del 88% y un valor predictivo negativo del 97%.

Conclusiones: En el estudio realizado se pudo evidenciar una fuerte validación de la prueba de Impronta Citológica y biopsia por congelación que valida sin lugar a dudas su uso y la confianza en la técnica aplicada en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito.

Se observó también que la prueba no presenta variación alguna en relación a los subtipos histológicos encontrados, dicho de otra manera la prueba es igual de fiable en cualquier subtipo de cáncer mamario

Los datos obtenidos en el estudio se relacionan estrechamente a los valores de fiabilidad internacionales superando inclusive algunos de estos con respecto a especificidad en la mayoría de los casos

## ABSTRACT

The objective of the present study was to verify that the reliability of the cytological imprint and frozen section is high in comparison to the definitive histopathological result in the sentinel node surgery, making more reliable the decision to expand the surgery until the axillary dissection or be limited to a conservative procedure. The specific goals were to check in what histologic subtyping the cytological imprint and frozen section were strongly related, compare the national reliability with the international values and finally indicate the most common diagnoses in the realization of the cytological imprint and frozen section.

**Materials and Methods:** We studied 138 female patients diagnosed with breast cancer, aged 40 to 70 years who had sentinel node surgery and cytological imprint and frozen section and finally definitive histopathological study, data were taken from Hospital's databases and we count with the proper authorization, EPI-INFO was the program to analyze this data.

**Results:** We found that in the study population the average age was 53.6 years, the 43, 48% (n=60) of the patients got family history of cancer and 56.52% (n=78) did not. About localization SEQ with 33.3% (n=46) It's the most frequent site, followed by IEQ 27.54% (n=38), and finally by inferior quadrants with 19.57 % (n=27) each one.

The cytological imprint and frozen section gave as positive 36.96% (n=51) and negative 63.04% (n=87) of the patients, in the other hand definitive histopathological study gave as positive 34.78% (n=48) and negative 65.22% (n=90).

The histologic subtyping of cancer were 43.48% subtyping A, 35.51% subtyping B, and 21.01% subtyping HER2/NEU. Subtyping A was the most frequent

The final values of the cytological imprint and frozen section were 94% of sensibility and 93% of specificity, with an 88% of Positive predictive value and 97% of Negative predictive value.

Conclusions: This study verified that the reliability of the cytological imprint and frozen section is high in comparison to the definitive

The subtyping didn't have relation with cytological imprint and frozen section sensibility and of specificity,

# CAPITULO I

## INTRODUCCION

Por demás esta redundar sobre la importancia del diagnóstico oportuno del cáncer de mama, su impacto a nivel nacional y mundial y los esfuerzos que se han realizado para su control, dentro de estos tenemos a los avances en diagnóstico precoz y técnicas quirúrgicas que han mejorado la sobrevida de las víctimas de este flagelo.

Alrededor de un millón de diagnósticos de cáncer de mama se realizan a nivel mundial cada año, y la mortalidad por la misma patología llega a 400.000 mujeres anuales, aquellas que cumplen ciertos criterios para ser sometidas a cirugía dependerán directamente del diagnóstico del ganglio centinela para definir la magnitud de la misma; de ahí la pregunta de cómo se puede realizar un examen rápido, simple y más que todo confiable en el cual depositar la seguridad para definir una cirugía conservadora o no en una paciente en el momento mismo de la cirugía. Así nace la técnica de ganglio centinela transquirurgico que representa un avance importante en la cirugía mamaria principalmente y respaldados en los estudios internacionales que avalan su uso, nos atrevemos, empujados por un afán de conocimiento, a preguntarnos **cuál es la confiabilidad** en nuestro medio de la técnica en cuestión.

## **Justificación**

La técnica de impronta citológica y biopsia por congelación es ampliamente utilizada en nuestro medio y se ha considerado como punta de lanza en las técnicas transquirurgicas, por requerirse de una pronta respuesta para la toma de decisiones durante la misma. Pero cuál es la fiabilidad de la técnica en nuestro medio, y con qué seguridad se respalda la decisión final. Con este simple cuestionamiento y tomando en cuenta la gran cantidad de pacientes que el Seguro Social opera con cirugía de ganglio centinela, fácilmente se justifica la necesidad de la validación propuesta

## **Problema**

¿Qué tan fiable es la técnica de impronta citológica y biopsia por congelación durante las cirugías de ganglio centinela en relación a los resultados histopatológicos definitivos?

## **Objetivo general**

Comprobar que la fiabilidad de la impronta citológica y biopsia por congelación es alta en comparación a los resultados histopatológicos definitivos en el ganglio centinela, haciendo más confiable la decisión de ampliar la cirugía hasta el vaciamiento axilar o limitarse a un procedimiento conservador.

### **Objetivos específicos**

Verificar en que subclasificación histológica se relaciona con más fuerza la fiabilidad de la técnica de impronta y biopsia por congelación en el ganglio centinela, comparar la fiabilidad nacional con los valores internacionales de la técnica e indicar los diagnósticos más frecuentes en la realización de la impronta citológica y biopsia por congelación

### **Hipótesis**

La comparación del resultado citológico de la técnica de impronta y biopsia por congelación versus el estudio histopatológico definitivo, presentan una mínima variación entre las dos técnicas cuando existen criterios de malignidad, validando así a la primera como diagnóstico rápido para el momento quirúrgico.

## **CAPITULO II**

### **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

#### **Cáncer de mama**

El cáncer es tan antiguo como el hombre mismo. Así por ejemplo este año fue descubierto un esqueleto con metástasis ósea múltiple en los altiplanos del Nilo con una antigüedad de tres mil doscientos años. Así como este ejemplo se encuentran otros en todo el mundo que comprendes desde restos humanos hasta descripciones detalladas de enfermedades que sin duda son cancerígenas de muchos siglos de antigüedad <sup>1</sup>

Específicamente el cáncer de seno se conoce y se ha descrito desde hace milenios y por infinidad de autores, iniciando así los egipcios en sus papiros y dos mil años después, los griegos, fenicios y asiáticos, existen también infinidad de postulaciones con respecto a su origen que van desde las teorías de los Humores hasta castigos divinos y posiciones demoniacas. Estas teorías no fueron cuestionadas sino hasta el siglo XVII cuando pensadores franceses intentaron darle una nueva causa e historia natural al cáncer de mama, es desde este punto cuando se empieza a relacionar ciertos factores como de riesgo o protectores por la simple observación de la incidencia en diferentes tipos de mujeres, propuestas como la falta de sexo, la depresión, los traumas, la lactancia, entre otras, fueron tomadas en cuenta sin un respaldo científico y muchas de ellas fueron prontamente desechadas; en contraparte

hubo teorías que prosperaron como la de Enrique Le Dran quien indicó que el retiro quirúrgico de los tumores ayudarían en la recuperación de la paciente.<sup>2</sup>

En el siglo XIX, Halstead de EEUU instauró la mastectomía radical como único tratamiento para el cáncer de mama, y esta técnica se mantendría durante más de 140 años prácticamente sin variaciones mayores hasta que en la segunda mitad del siglo XX inicio los estudios de actualización y por ende el advenimiento de nuevas técnicas menos agresivas para las intervenciones quirúrgicas que proporcionaban igual o mejor resultado que las anteriores, esto impulsado principalmente por la escuela italiana con Veronesi a la cabeza, en la actualidad, las técnicas de estudio genético, la Inmunohistoquímica y la imagen digital juegan el papel más importante en el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.<sup>3</sup>

### **Ganglio centinela**

Se aplica por primera vez el término por Gould en 1960 en una parotidectomía, a partir de 1966 y gracias a Chiappa y col., quienes observan cadenas primarias peritesticulares, se inician estudios más formales sobre metástasis por anatomía.

Osborn y col. En la década de los 80 ponderan la fisiopatología del ganglio aplicada a cáncer de mama, y en el mismo decenio salen a la luz los radioisótopos que se usan hasta la actualidad en conjunto con los colorantes.<sup>4</sup>

La técnica consiste en la colocación del radioisótopo en la mama de la paciente, usando punción peritumoral del mismo y de un marcador de tinción como el azul

patente u otros, posteriormente se realiza la localización del ganglio con una sonda gamma, la misma que encuentra el radioisótopo que ha viajado hasta el primer ganglio de la cadena, esto respaldado por la tinción del mismo con el colorante inoculado. Finalmente se realiza la exeresis del ganglio y se lo envía a realizar estudio histopatológico transquirurgico y dependiendo de este, se procede al vaciamiento ganglionar o no.<sup>5</sup>

Una vez obtenida la pieza se le realiza una impronta citológica que es un método simple y rápido para catalogar la pieza como positiva o negativa para METS ganglionar, pero debe realizarse por un experto en cirugía mamaria, los valores de sensibilidad bordea el 80%, especificidad de 98%, VPP 95% y VPN 93% lo que reafirma la utilidad del examen.<sup>6</sup>

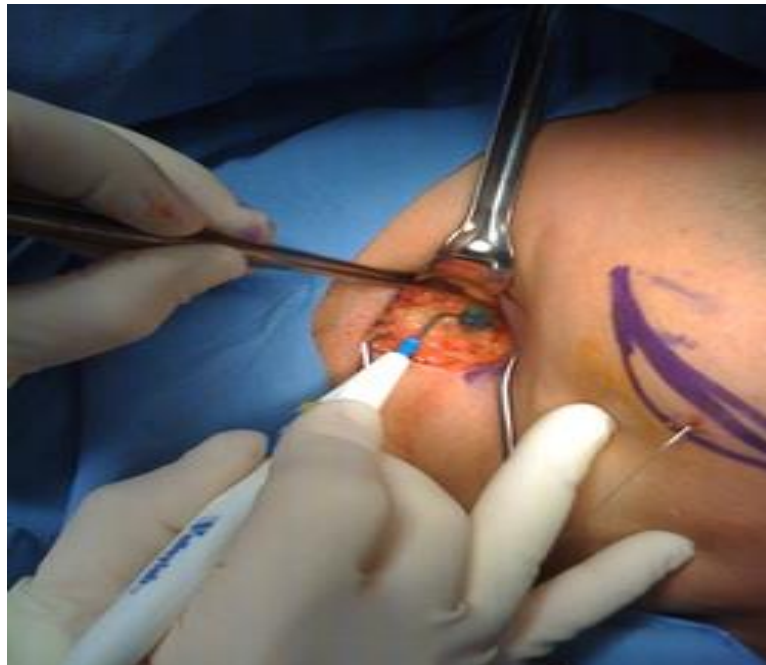


Figura 1: Cirugía de Ganglio centinela  
(Tomada [www.cirurgiaoncologicapr.com](http://www.cirurgiaoncologicapr.com))

## **Mamografía**

Egan en 1960 usando películas industriales describe el alto miliamperage–bajo kilo voltaje que fue la base de los mamógrafos análogos

El Programa de control de Cáncer de los EEUU, acepta la utilidad y la reproductividad de la mamografía. En 1965 se diseña el primer prototipo de mamógrafo con ánodo de molibdeno; posterior a esto desde este año hasta 1982 se trabaja a nivel mundial sobre el screening.<sup>7</sup>

Desde 1993 se implementó la escala de BI-RADS donde se expone como uno de los parámetros para la calificación final, la densidad mamaria, siendo esta de cuatro tipos que son:

- Tipo A: Mamas de predominio graso.
- Tipo B: Mamas de densidad media con densidades fibroglandulares aisladas.
- Tipo C: Mamas heterogéneamente densas. Aquí la sensibilidad de la mamografía para detectar lesiones ya es menor.
- Tipo D: Mamas con tejido extremadamente denso, el cual podría oscurecer una lesión.<sup>8</sup>

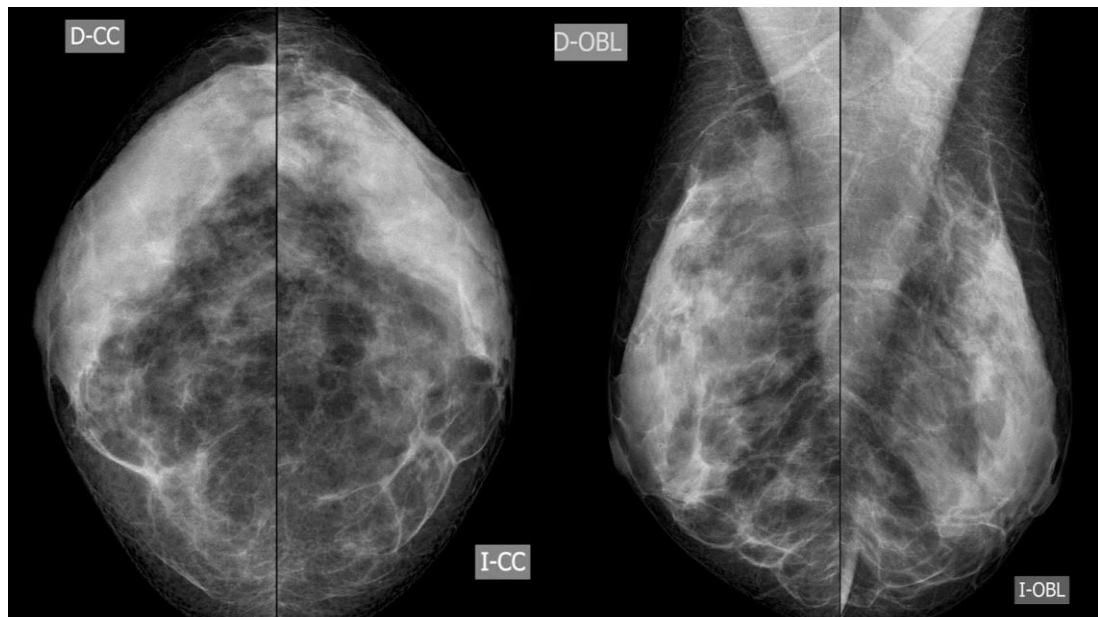


Figura 2: Mamografía Estándar  
(Tomada de Mc Graw-Hill digit. 2011/mam)

### **Impronta citológica**

El primer reporte obtenido de la impronta citológica se encuentra en el artículo de 1927 de Dudgeon y Patrick, aquí se refieren a varias técnicas de preparaciones previamente usados en tejido como intestino, tiroides etc. Así como en líquidos encabezados por leche materna, se estudian 200 especímenes dando como resultado una muy baja diferencia entre la impronta y el diagnóstico definitivo con la técnica de parafina ampliamente usada.<sup>9</sup>

La técnica es realmente simple, se basa en la colocación del ganglio en fresco contra un primer portaobjetos y comprimida por un segundo, se fija con alcohol al 96% e inmediatamente coloreada con técnica de PAP o H&E rápida, el método es simple,

barato así como rápido y su valoración puede ser realizada por personal sin la necesidad de otra tecnología que no sea microscopio común, se puede obtener resultados en 15 minutos de las cuatro zonas de impronta en dos secciones del ganglio. <sup>10</sup>

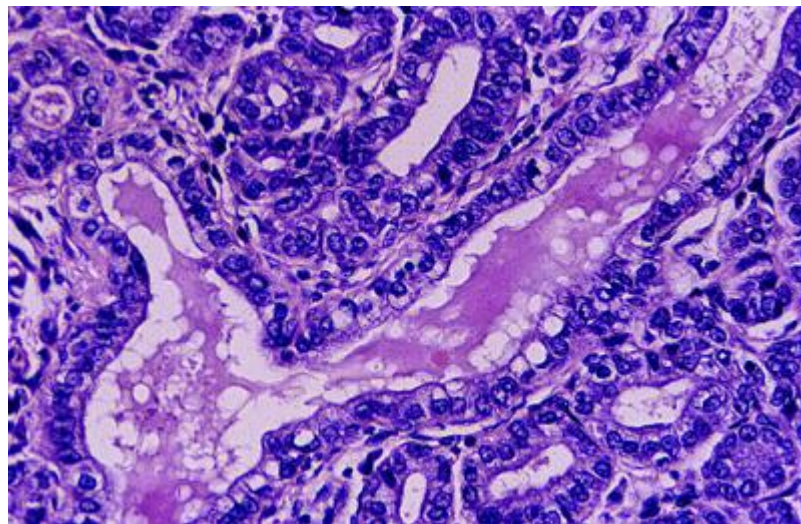


Figura 3: Impronta Citológica  
(Tomada de [conganat.uninet.edu](http://conganat.uninet.edu))

### **Biopsia por congelación**

Es una técnica en la cual se puede observar una superficie de la muestra histológica luego de ser congelada con nitrógeno líquido a temperaturas menores a  $-190\text{ C}^{\circ}$ , se realiza una impregnación en dicha superficie con carbón y metales pesados en diferentes ángulos para posterior ser separada de la muestra original y revisada bajo microscopio, esto permite observar las características celulares sin haber pasado por ninguna alteración previa con agentes químicos. <sup>11</sup>

Esta técnica de biopsia por congelación de los tejidos realiza cortes que van desde 50  $\mu\text{m}$  hasta nanómetros de grosor, utilizando aparatos como: microtomo de biopsia por congelación para decenas de  $\mu\text{m}$ , criostato para secciones de entre 5 y 20  $\mu\text{m}$  y ultracriostomo para ultrafinas como nm.

También se usa anticongelantes para evitar la formación de cristales de hielo que destruyen los tejidos tales como dimetil sulfóxido, el glicerol, etilén glicol y otros, siendo la sacarosa al 30% el más usado de estos.<sup>12</sup>

### **Tipificaciones Moleculares**

A partir de los estudios moleculares de los subtipos de cáncer de mama, se ha clasificado a este en varios grupos, a saber entre los que atañen a nuestro estudio están diferenciados en función a su Receptor de Estrógeno (RE) positivo o negativo.

Dentro de la clasificación de los RE+ se encuentra los subtipos luminales A, B y C que fueron diferenciados gracias a su propio perfil de expresión genética, la misma que define el comportamiento de los mismos hacia el tratamiento y por ende pronóstico de cada uno, el subtipo liminal C aún no está del todo estudiado y su caracterización no muy clara

En contraparte la clasificación de los RE-, presentan tres subtipos, el HER2, el normal y el basal, aunque el normal podría ser un estadio de paso entre HER2 y basal

Esta clasificación ha servido de mucho en la caracterización de los genes y sus expresiones dentro del cáncer de mama, ha orientado en la diferencia de tratamiento que puede beneficiar de mejor manera a cada uno de los subtipos mencionados<sup>13, 14</sup>

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (-)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico.</li> <li>• Bajo grado histológico. Respuesta hormonal.</li> <li>• Asociado a incremento de edad.</li> </ul>
Luminal B	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similar al Subtipo Luminal A.</li> <li>• Peor resultado que el Subtipo Luminal A.</li> <li>• Más frecuentemente RE (+)/RP (-).</li> </ul>
Basal	RE (-); RP (-); HER2/neu (-) CK 5/6 (+) y/o EGFR (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subtipo agresivo.</li> <li>• Alto grado histológico e índice mitótico.</li> <li>• Riesgo en edades menores (&lt;40 años).</li> <li>• Más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas.</li> </ul>
HER2/neu (+); RE (-)	RE (-); RP (-); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos común. Subtipo altamente agresivo.</li> <li>• Alto grado histológico.</li> <li>• Riesgo en mujeres &lt;40 años, mayor que el subtipo luminal.</li> <li>• La etnia afroamericana puede ser un factor de riesgo.</li> <li>• Resultado mejorado por HER2/neu (+).</li> </ul>

Figura 4: Subclasificación molecular en cáncer de mama  
(Tomada de Expresión génica modificada de Schmitt 2009)

## **Método O.S.N.A.**

Un avance importante y relativamente nuevo constituye la técnica de O.S.N.A. cuyo significado es la amplificación de ácido nucleico de un solo paso (One Step Nucleic acid Amplification), por sus siglas en inglés, esta técnica consiste en un procedimiento isotérmico utilizando una tecnología de amplificación rápida de ácidos nucleicos (RT-LAMP) que detecta el nivel de expresión del ARN mensajero de la citoqueratina 19 (CK19), la misma que es un marcador celular epitelial normalmente ausente en los ganglios linfáticos.

Se utiliza 6 primers específicos que proporcionan altos niveles de eficacia con respecto a la especificidad y la sensibilidad aplicando este como marcador único. Un punto importante a recalcar es que con el uso de un método isotérmico se evita sobremana los valores de falsos positivos ya que no se amplifica el ADN genómico ni los pseudogenes. Los ganglios obtenidos se homogeneizan y se introducen en el sistema automatizado de detección en tiempo real (RD-100i<sup>R</sup>), se usan máximo de 4 ganglios linfáticos disponiendo de resultados en un tiempo aproximado de 30 minutos.

Al utilizar un método cuantitativo del marcador CK19, el sistema arroja resultados diferenciados en grado de la metástasis micro o macro en tres categorías diferentes, macrometástasis (++), micrometástasis (+) y ausencia de metástasis (–), en función del número de copias de mARN CK19. Presenta una sensibilidad y especificidad, para la detección de células tumorales, cercanas al 94-95% respectivamente.<sup>15</sup>

## **CAPITULO III**

### **MATERIALES Y METODOS**

#### **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo, tomando la totalidad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que fueron operadas con la técnica de ganglio centinela en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, durante los meses de Enero y Diciembre del año 2013. Inicialmente se creó una base de datos donde constan todas las variables propuestas en cada paciente y posteriormente se procedió a los cruces pertinentes para obtener datos estadísticos que nos permitieron validar el uso único de la técnica de Impronta citológica y biopsia por congelación.

#### **Muestra**

Se tomó a la totalidad de las pacientes operadas con esta técnica en el año 2013 las mismas que fueron de 138 (Se aplicó criterios de exclusión a 13 pacientes que no acudieron a cirugía)

## Variables

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDICION</b>	<b>ESCALA</b>	<b>DESCRIPCION</b>
EDAD	CUANTITATIVA	DE 20 A 40  >40 años	EDAD CUMPLIDA EN AÑOS CALENDARIO
IMPRONTA CITOLOGICA Y BIOPSIA POR CONGELACION	CUALITATIVA	POSITIVO /NEGATIVO	RESULTADO RAPIDO DE CARACTERISTICAS VISUALES EN LA PLACA
HISTOPATOLOGICO DEFINITIVO	CUALITATIVA	POSITIVO /NEGATIVO	RESULTADO DEFINITIVO LUEGO DE UN ESTUDIO DETENIDO DE LA PIEZA EXTRAIDA
SUBTIPO LUMINAL A	CUALITATIVA	SI / NO	SUBTIPO OBTENIDO EN PRUEBA DE INMUNOHISTOQUIMICA
SUBTIPO LUMINAL B	CUALITATIVA	SI / NO	SUBTIPO OBTENIDO EN PRUEBA DE INMUNOHISTOQUIMICA
SUBTIPO HER2	CUALITATIVA	SI / NO	SUBTIPO OBTENIDO EN PRUEBA DE INMUNOHISTOQUIMICA

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de sexo femenino con diagnóstico de cáncer con estudios completos y que hayan sido operadas con técnica de ganglio centinela de enero a diciembre del año 2013 y el HCAM

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no acudieron a la cirugía
- Pacientes con exámenes incompletos
- Pacientes con ganglio palpable clínicamente
- Pacientes con antecedente de radio y/o quimioterapia.

### **Procedimiento de recolección de información**

Cada paciente tiene una hoja electrónica personal (EXCEL 2013), en la misma constaban los resultados de edad, conclusión de la impronta citológica y biopsia por congelación, la clasificación con el subtipo inmuno histoquímico de su cáncer y el resultado de histopatológico definitivo.

Finalmente se interpretara los resultados obtenidos y se sacará las conclusiones respectivas

### **Plan de análisis**

Con los datos de la totalidad de la muestra, se procederá a la realización de una base de datos única, la misma que fue ingresada en el programa estadístico EPI-INFO

## CAPÍTULO IV

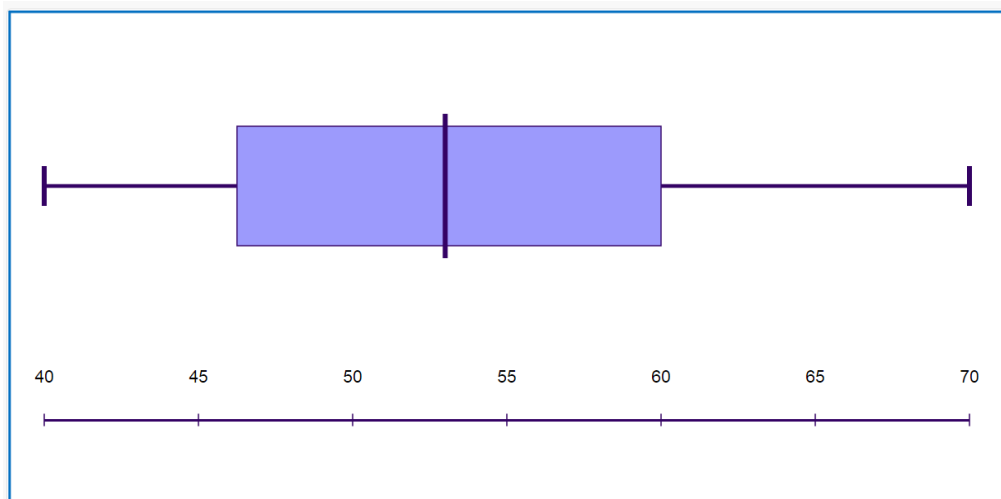
### RESULTADOS

#### Análisis descriptivo de la población

#### Edad

Se trabajó con una población adulta madura y adulta mayor, con una distribución normal y sin tener edades extremas.

**Tabla 1: Edad**



Promedio	53,6522
Varianza	70,4037
Desv. Std.	8,3907
Mínimo	40
25%	46
Mediana	53
75%	60
Máximo	70
Moda	44

Fuente: Base de datos HCAM  
Realizado por: Dr. Daniel Moya C.

## **Caracterización del Cáncer de Mama**

- **Antecedentes Familiares de Cáncer**

Existió una leve mayoría de las personas con antecedentes familiares identificados.

Tabla 2: Antecedentes familiares

APF	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
SI	60	43,48%	43,48%
NO	78	56,52%	100,00%
<b>Total</b>	138	100,00%	100,00%

Fuente: Base de datos HCAM  
Realizado por: Dr. Daniel Moya C.

- **Localización de la lesión**

A continuación la localización más frecuente de la lesión estudiada.

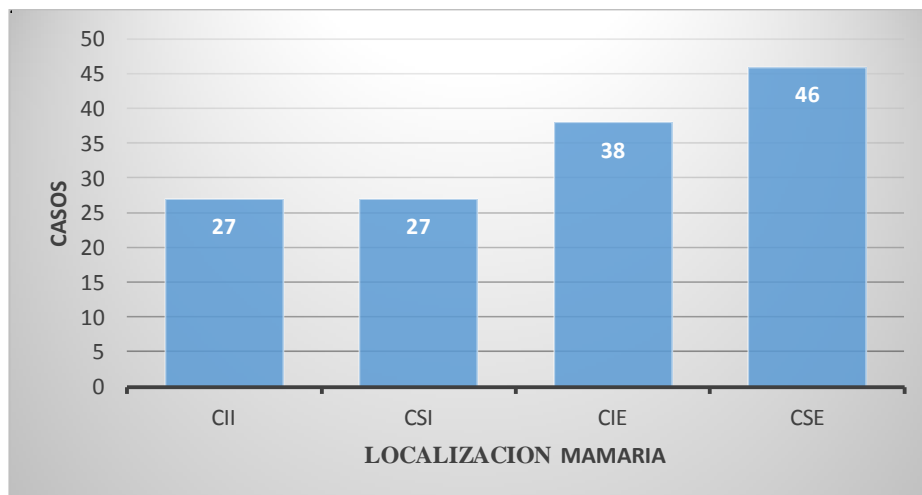


Figura 5: Localización más frecuente estudiada

Fuente: Base de datos HCAM  
Realizado por: Dr. Daniel Moya C.

Localización	Frecuencia	Percentil	Percentil Acumulado
<b>CII</b>	27	19,57%	78,26%
<b>CSI</b>	27	19,57%	96,38%
<b>CIE</b>	38	27,54%	99,28%
<b>CSE</b>	46	33,33%	100,00%
<b>Total</b>	138	100,00%	100,00%

Fuente: Base de datos HCAM  
Realizado por: Dr. Daniel Moya C.

- **Diagnostico**

Las proporciones de casos positivos fueron similares en ambos grupos, con un 93% de coincidencia. Estos datos se analizaran a través del análisis de sensibilidad en lo posterior.

Tabla 3: Diagnostico por Impronta

<b>IMPRONTA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>POSITIVA</b>	51	36,96%	36,96%
<b>NEGATIVO</b>	87	63,04%	100,00%
<b>Total</b>	138	100,00%	100,00%

<b>IC 95%</b>		
POSITIVA	28,90%	45,58%
NEGATIVO	54,42%	71,10%

Fuente: Base de datos HCAM  
 Realizado por: Dr. Daniel Moya C.

Tabla 4: Diagnostico por Histopatológico

<b>HP DEFINITIVO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>POSITIVO</b>	48	34,78%	34,78%
<b>NEGATIVO</b>	90	65,22%	100,00%
<b>Total</b>	138	100,00%	100,00%

<b>IC 95%</b>		
POSITIVO	26,88%	43,35%
NEGATIVO	56,65%	73,12%

Fuente: Base de datos HCAM  
 Realizado por: Dr. Daniel Moya C.

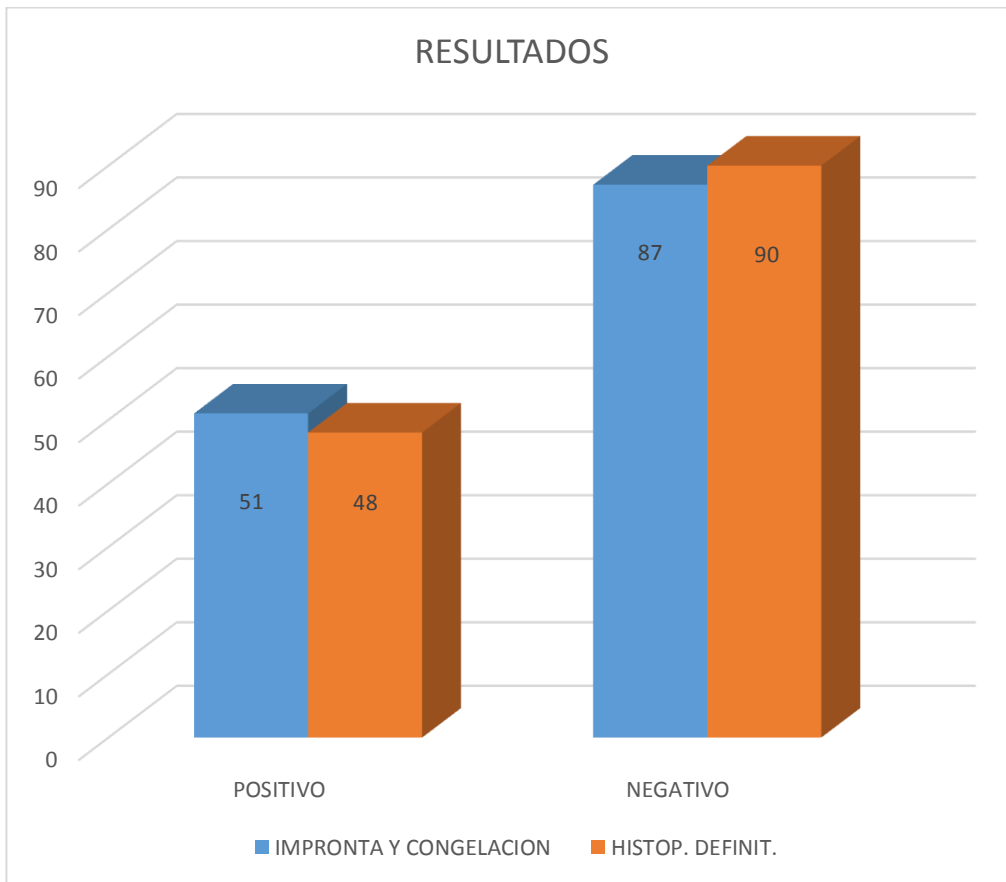


Figura 6: Valores totales comparados por técnica  
Fuente: Base de datos HCAM  
Realizado por: Dr. Daniel Moya C.

Claramente se puede observar que no existe una diferencia significativa entre las dos técnicas utilizadas para el diagnóstico del ganglio centinela.

Tabla 5: Diagnostico por Histopatológico, Subtipos

<b>SUBTIPO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>A</b>	60	43,48%	43,48%
<b>B</b>	49	35,51%	78,99%
<b>HER2/NEU</b>	29	21,01%	100,00%
<b>Total</b>	138	100,00%	100,00%

<b>IC 95%</b>		
A	35,07%	52,18%
B	27,55%	44,10%
HER2/NEU	14,55%	28,77%

Fuente: Base de datos HCAM  
 Realizado por: Dr. Daniel Moya C.

## **ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD**

- **Sensibilidad de la impronta versus el diagnóstico histopatológico**

La impronta demostró ser un examen válido en el diagnóstico rápido para el momento quirúrgico. Con una alta sensibilidad y alta especificidad, además la tasa de detección de verdaderos positivos en las pruebas positivas (VPP) y la de detección de los verdaderos negativos en las pruebas negativas es alta, por lo tanto es una prueba válida y los intervalos de confianza permiten extrapolar estos hallazgos al universo

Tabla 6: Validación del test de impronta, análisis general

		HP DEFINITIVO		
		Positivo	Negativo	
IMPRONTA	Positivo	45	6	51
		<b>a (VP)</b>	<b>b (FP)</b>	
	Negativo	<b>c (FN)</b>	<b>d (VN)</b>	87
3		84		
		48	90	<b>138</b>

		IC 95%	
SENSIBILIDAD	94%	90%	97%
ESPECIFICIDAD	93%	90%	97%
VPP	88%	83%	93%
VPN	97%	94%	99%
RAZON DE VEROSIMILITUD POSITIVA	14,06		
RAZON DE VEROSIMILITUD NEGATIVA	0,07		
VERDADEROS POSITIVOS	45		
FALSOS POSITIVOS	6		
FALSOS NEGATIVOS	3		
VERDADEROS NEGATIVOS	84		

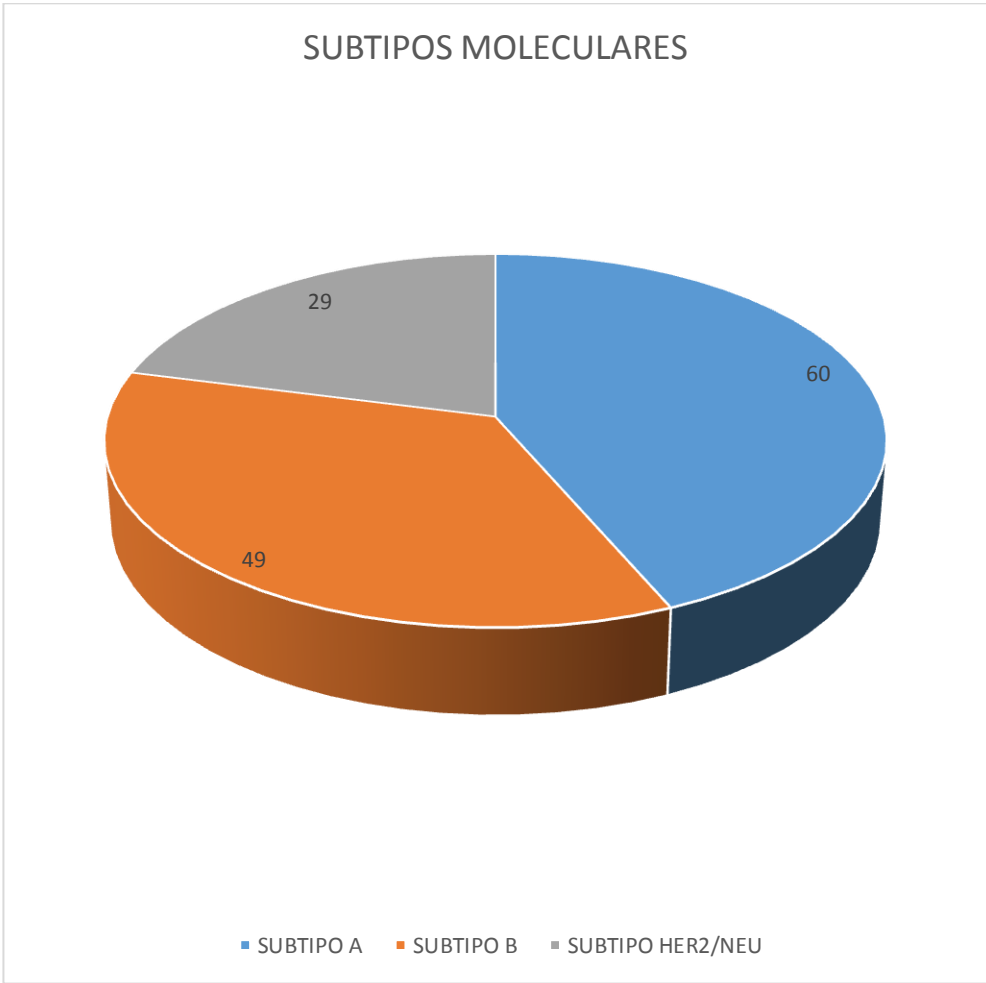


Figura 7: Distribución total de casos por Subtipos moleculares  
Fuente: Base de datos HCAM  
Realizado por: Dr. Daniel Moya C.

Observamos que en el total de los casos, el subtipo molecular A es el de mayor frecuencia seguido por el subtipo B y finalmente el subtipo HER2/NEU

- **Sensibilidad de la impronta versus los subtipos histopatológicos**

El análisis de la impronta no es sensible ni específico para el diagnóstico de subtipos, este hallazgo es esperable ya que se intenta definir que es un test de diagnóstico rápido de cáncer en general.

Tabla 7: Validación del test de impronta, Subtipo A

		Subtipo A		
		Positivo	Negativo	
IMPRONTA	Positivo	20	31	51
		<b>a (VP)</b>	<b>b (FP)</b>	
	Negativo	<b>c (FN)</b>	<b>d (VN)</b>	87
		40	47	
		60	78	<b>138</b>

		IC 95%	
SENSIBILIDAD	33%	26%	40%
ESPECIFICIDAD	60%	53%	68%
VPP	39%	32%	47%
VPN	54%	46%	62%
RAZON DE VEROSIMILITUD POSITIVA	0,84		
RAZON DE VEROSIMILITUD NEGATIVA	1,11		
VERDADEROS POSITIVOS	20		
FALSOS POSITIVOS	31		
FALSOS NEGATIVOS	40		
VERDADEROS NEGATIVOS	47		

Tabla 8: Validación del test de impronta, Subtipo B

		Subtipo B		
		Positivo	Negativo	
IMPRONTA	Positivo	19	32	51
		<b>a (VP)</b>	<b>b (FP)</b>	
	Negativo	<b>c (FN)</b>	<b>d (VN)</b>	87
		30	57	
		49	89	<b>138</b>

		IC 95%	
SENSIBILIDAD	39%	31%	46%
ESPECIFICIDAD	64%	57%	71%
VPP	37%	30%	45%
VPN	66%	58%	73%
RAZON DE VEROSIMILITUD POSITIVA	1,08		
RAZON DE VEROSIMILITUD NEGATIVA	0,96		
VERDADEROS POSITIVOS	19		
FALSOS POSITIVOS	32		
FALSOS NEGATIVOS	30		
VERDADEROS NEGATIVOS	57		

Tabla 9: Validación del test de impronta, Subtipo HER 2

		Subtipo HER 2		
		Positivo	Negativo	
IMPRONTA	Positivo	12	39	51
		<b>a (VP)</b>	<b>b (FP)</b>	
	Negativo	<b>c (FN)</b>	<b>d (VN)</b>	87
		17	70	
		29	109	<b>138</b>

		IC 95%	
SENSIBILIDAD	41%	34%	49%
ESPECIFICIDAD	64%	57%	71%
VPP	24%	17%	30%
VPN	80%	74%	86%
RAZON DE VEROSIMILITUD POSITIVA	1,16		
RAZON DE VEROSIMILITUD NEGATIVA	0,91		
VERDADEROS POSITIVOS	12		
FALSOS POSITIVOS	39		
FALSOS NEGATIVOS	17		
VERDADEROS NEGATIVOS	70		

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

Los resultados del presente estudio como se ha evidenciado se compara sin problema a valores internacionales incluso superándolos en algunos casos, un claro ejemplo es el estudio Impronta citológica: herramienta en el diagnóstico transoperatorio de Gomez-Macias y col <sup>16</sup>. En el año 2012 se aplicó la técnica de impronta citológica a 416 especímenes de varios tipos de tejido, la certeza diagnóstica total se ubicó en 98.5%, valor que se compara a nuestros resultados actuales

Observamos también la importancia de la asociación de las técnica de impronta independiente con la biopsia por congelación, como pondera el estudio Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis: value and limitations de Suen K, y col.<sup>17</sup> de 1978, la misma que mejoró ostensiblemente los valores de sensibilidad y especificidad hasta llegar a los datos de confiabilidad actuales

Un dato relevante del presente estudio es la baja cantidad de falsos positivos que se presentan con el uso de la técnica de impronta citológica y biopsia por congelación con relación al histopatológico definitivo, similares datos obtuvo el trabajo Intraoperative imprint cytology: Its significance as a diagnostic adjuncta de Kitai y col.<sup>18</sup> de 1990

En el estudio Sentinel lymph node biopsy assessment using intraoperative imprint cytology in breast cancer patients: results of a validation study. De Deo y col.<sup>19</sup> realizado en Nueva Delhi India en el año 2004 se obtuvo una sensibilidad de 96.9% y especificidad del 100% para la técnica de Impronta y biopsia por congelación, datos que son muy similares a los logrados por nuestro estudio, respaldando así los datos nacionales obtenidos

En el presente estudio, (HCAM), uno de los resultados más favorables fue el escaso número de pacientes que luego de recibir un resultado negativo por parte de la técnica de Impronta citológica y biopsia por congelación tuvieron que ingresar a un segundo tiempo quirúrgico para linfadenectomía por un resultado positivo en el histopatológico definitivo diferido, este valor llegó al 6.2% de los casos totales, en contraparte se reconoce un 93.8 % de certeza diagnóstica, valores que superan a estudios como Imprint Cytology Predicts Axillary Node Status in Sentinel Lymph Node Biopsy de Bell y col.<sup>20</sup> realizado en los EEUU en el año 2010 donde el

porcentaje de certeza diagnóstica llegó escasamente al 80.0 % con un segundo tiempo quirúrgico del 20 % del total de la muestra

Pudimos encontrar estudios donde se desvaloriza a la técnica de Impronta Citológica en función de la biopsia por congelación por sí sola y el examen inmunohistoquímico, nuestros datos no arrojaron mayores luces sobre el tema de impronta sin biopsia por congelación pero se pudo observar que en varias ocasiones se cambió el diagnóstico del estudio transquirúrgico por la biopsia por congelación concomitante, estudios como Intraoperative sentinel lymph node examination by frozen section, immunohistochemistry and imprint cytology during breast surgery – A prospective study de Celebioğlu y col.<sup>21</sup> que se enfocaron al uso único de impronta sin biopsia por congelación ponderan su pobre valor.

Finalmente no se pudieron encontrar estudios que propongan una diferencia de diagnóstico rápido con la técnica de Impronta citológica y biopsia por congelación en función del subtipo molecular del cáncer de mama, lo que se encuentra respaldado por los resultados del presente, que indican que la técnica no tiene una diferencia estadísticamente significativa por la subclasificación molecular.

## **CAPITULO VI**

### **CONCLUSIONES**

1. En la población estudiada en la presente investigación se pudo observar que la variable de Antecedentes Familiares de cáncer no tuvo una relevancia estadística en relación a mayor o menor tendencia de error en la técnica propuesta.
2. Luego del análisis por localización de la lesión se pudo concluir que el perfil de las pacientes no se ve afectado por la misma, ya que la sensibilidad y especificidad de la técnica de impronta no se ven afectadas en función de esta variable.
3. Se encontró que el subtipo molecular de las pacientes no se relaciona en mayor o menor sensibilidad para la prueba de la técnica de impronta y biopsia por congelación y que la fiabilidad de la misma es alta para cualquier subclasificación.
4. Pudimos comparar los datos obtenidos en el presente estudio con los valores internacionales evidenciando que la sensibilidad y especificidad obtenidas con la técnica practicada en la Hospital Carlos Andrade Marín se compara y en algunos casos hasta supera los datos de estudios internacionales

## **CAPITULO VII**

### **RECOMENDACIONES**

1. Se debe continuar utilizando la técnica de impronta citológica y biopsia por congelación como el método de diagnóstico rápido transquirurgico de elección en las cirugías de ganglio centinela, sin tomar en cuenta los subtipos moleculares para su uso.
  
2. Se debería impulsar la realización de cirugías mamarias en Centros de atención de adecuada complejidad a nivel nacional donde se pueda realizar el estudio de Impronta y biopsia por congelación, el mismo que es rápido y confiable aunque no se cuente con histopatología inmediata
  
3. Se debe entrenar a un mayor número de profesionales en estas técnicas de menor costo y complejidad para ampliar así la red quirúrgica a nivel nacional
  
4. De ser posible se debería ampliar el presente estudio con un mayor número de variables a futuro, en búsqueda de factores que puedan alterar el diagnostico transquirurgico y así modificar protocolos de atención al paciente.

5. Durante la revisión bibliográfica se encontró datos muy interesantes sobre el método OSNA, se recomendaría un estudio de comparación entre este y la impronta con biopsia por biopsia por congelación ya que sería de mucho valor científico para el avance de las técnicas de diagnóstico transquirurgica en el país.

## BIBLIOGRAFIA

1. Méndez R. “Descubren Cáncer más antiguo del mundo”. Medciencia [INTERNET] Marzo 11 de 2014. Disponible en <http://www.medciencia.com/descubren-el-cancer-mas-antiguo-del-mundo/>
2. Avello, E. Junceda. “Cáncer de Mama” Universidad de Oviedo. España 1984 p. 15.
3. Mandal Ananya Dr. Historia del cáncer de Seno. News Medical [INTERNET] Septiembre de 2013 Disponible en: [http://www.news-medical.net/health/History-of-Breast-Cancer-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/History-of-Breast-Cancer-(Spanish).aspx)
4. Morales Pedro Enrique, Coromoto Navarro Bexaida, Monsalve Laura Esperanza, **Historia del ganglio centinela**, Rev. Facultad de Medicina [INTERNET] Caracas Junio 2007 Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-4692007000100016&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-4692007000100016&script=sci_arttext)
5. Restrepo Carlos, Estrada Jairo, Mesa Gloria, Arango Adriana, D’amato Mónica, Escobar Alejandra, Olarte Ana María, Matute Gustavo, **Experiencia de la técnica del ganglio centinela en la cirugía del cáncer de mama, Medellín, Colombia, 2009**. Rev. Colomb Cir. 2011;26:25-32
6. Barroso-Bravo S, Alvarado-Cabrero I, Mantilla A, Rojas ME, Nájera I, Zarco G, Gómez del Toro M. **El papel de la impronta transoperatoria en la evaluación del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama. Experiencia del Hospital de Oncología**. Rev. Mexicana de Mastología Vol.1 No.1 Octubre-Diciembre, 2006

7. Sibrian Lilian, **Historia y Desarrollo de la Mamografía**, Universidad Andrés Bello, Licenciatura En Radiología e Imágenes, Junio 12 del 2011, p. 9-23.
8. Asociación Española contra el Cáncer. **Patología Benigna de la Mama**, [INTERNET] España Febrero 2014 Disponible en:  
<https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERMAMA/PATOLOGIABENIGNADELAMAMA/Paginas/diagnostico.aspx>
9. Dudgeon, L. S. and Barrett, N. R. (1934), The examination of fresh tissues by the wet-film method. Br J Surg, 22: 4–22
10. Ernesto García Ureta, **Citología En El Cáncer De Mama. Técnicas**, Hospital Universitario Juan Canalejo, La Coruña España, Mayo 2005.
11. Belén Iglesias Ramírez, **Métodos de estudio en histología**. Instituto Superior de Ciencias Médicas, La Habana Cuba 2009.
12. Universidad Española de Vigo. **Atlas de histología vegetal y animal**, [INTERNET] España Agosto 2014 Disponible en:  
<http://webs.uvigo.es/mmegias/6-tecnicas/3-inclusion.php>
13. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lonning PE, Borresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(19):10869–10874

14. Zepeda-Castilla Ernesto, Recinos-Money Edgar, Cuéllar-Hubbe Marco, Robles-Vidal Carlos, Maafs-Molina Carlos, **Clasificación molecular del cáncer de mama**, Medigraphic Artemisa 2008; N° 76:87-93.
15. Sysmex España S.L. **OSNA para el análisis de ganglios centinela en cáncer de mama**  
[INTERNET] España Agosto 2010 Disponible en:  
[http://www.sysmex-lifescience.com/files/lifescience\\_es.pdf](http://www.sysmex-lifescience.com/files/lifescience_es.pdf)
16. Gómez-Macías G, Barboza-Quintana O, Segura-Luna J, Miranda-Maldonado J, Barbosa-Quintana A, **Impronta citológica :herramienta en el diagnóstico transoperatorio**, Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50 (6): 599-608
17. Suen K, Wood W, Syed A, Quenville N, and Clement P, (1978, April) Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis: value and limitations. *Journal of Clinical Pathology*; 31(4): 328–337. Vancouver, BC, Canada
18. Kim K, Phillips ER, Paolino M. Intraoperative imprint cytology: Its significance as a diagnostic adjunct. *Diagnostic Cytopathology*. 1990; (6): 304–7
19. Deo, S., A. Samaiya, P. Jain, S. Asthana, M. Anand, N. K. Shukla & R. Kumar: Sentinel lymph node biopsy assessment using intraoperative imprint cytology in breast cancer patients: results of a validation study. *Asian J Surg*, 27, 294-8 (2004)
20. Bell Z, Cameron I, Dace JS. Imprint Cytology Predicts Axillary Node Status in Sentinel Lymph Node Biopsy. *The Ulster Medical Journal* 2010; 79 (3):119-122.

21. Celebioglu F, Sylvan M, Perbeck L, Bergkvist L, Frisell J. Intraoperative sentinel lymph node examination by frozen section, immunohistochemistry and imprint cytology during breast surgery – A prospective study. *European Journal of Cancer* 2006; 42 (5): 617–620.