



## Original

## El análisis molecular intraoperatorio (*one-step nucleic acid amplification*) del ganglio centinela como alternativa al estudio histopatológico diferido en el cáncer de mama: análisis coste-beneficio

María Pilar Guillén-Paredes<sup>a,\*</sup>, Luis Carrasco-González<sup>a</sup>, Asunción Cháves-Benito<sup>b</sup>,  
Álvaro Campillo-Soto<sup>a</sup>, Andrés Carrillo<sup>c</sup> y José Luis Aguayo-Albasini<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio Cirugía General y Digestivo, Hospital Morales Meseguer, Murcia, España

<sup>b</sup> Servicio Anatomía Patológica, Hospital Morales Meseguer, Murcia, España

<sup>c</sup> Servicio Medicina Intensiva, Hospital Morales Meseguer, Murcia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 18 de octubre de 2010

Aceptado el 6 de abril de 2011

On-line el 12 de junio de 2011

## Palabras clave:

Método OSNA

Biopsia selectiva ganglio centinela

Análisis histopatológico

convencional

Cáncer de mama

## RESUMEN

**Introducción:** El análisis molecular intraoperatorio del ganglio centinela con el método *one-step nucleic acid amplification* (OSNA) es una técnica ya validada para la detección de metástasis ganglionares en el cáncer de mama. Los autores comparan el coste económico de este nuevo método frente al estudio histopatológico convencional diferido.

**Metodología:** Estudio retrospectivo de análisis coste-beneficio que incluyó a pacientes con cáncer de mama operable y axila clínica y ecográficamente negativa que fueron intervenidas desde el 15 de octubre de 2008 hasta el 15 de diciembre de 2009. El análisis del ganglio centinela se realizó en el Grupo 1 (45 pacientes) mediante estudio histopatológico convencional diferido, mientras que en el Grupo 2 (35 pacientes) se realizó según el método OSNA. Se analizaron las siguientes variables: edad, tamaño tumoral, tipo histológico, número de ganglios centinela, resultado de la biopsia, tiempo quirúrgico, días de hospitalización, complicaciones postoperatorias, ganglios positivos en caso de linfadenectomía axilar, coste por paciente, coste por hospitalización y coste por intervención.

**Resultados:** El tiempo quirúrgico de la primera intervención en el Grupo 1 fue significativamente menor, pero el tiempo total fue mayor en el Grupo 1. La estancia media fue mayor en el Grupo 1 ( $p < 0,001$ ). El coste medio de la estancia hospitalaria fue mayor en el Grupo 1 frente al Grupo 2 ( $p < 0,001$ ), con una diferencia de medias de 199,69 €. El coste medio de la intervención fue mayor en el Grupo 1 ( $p < 0,001$ ), con una diferencia de medias de 157,49 €. El coste medio por análisis de ganglio centinela fue significativamente mayor en el Grupo 1, con una diferencia de medias de 162,5 €. El coste total por paciente es significativamente mayor en el Grupo 1 ( $p < 0,005$ ). La aplicación del método OSNA consigue un ahorro medio de 439,67 € por paciente.

**Conclusión:** El análisis molecular intraoperatorio del ganglio centinela mediante el método OSNA reduce los días de ingreso, el tiempo quirúrgico y proporciona un ahorro de 439,67 € por paciente.

© 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [magirapi@hotmail.com](mailto:magirapi@hotmail.com) (M.P. Guillén-Paredes).

0009-739X/\$ - see front matter © 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2011.04.013

## 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

### A B S T R A C T

#### Keywords:

OSNA assay  
 Selective sentinel lymph node biopsy  
 Conventional histology analysis  
 Breast cancer

**Introduction:** Intraoperative molecular analysis for sentinel lymph node (SLN) metastases using the OSNA (one-step nucleic acid amplification) method has been already validated in breast cancer. The authors compared the cost of OSNA versus the conventional postoperative histopathologic evaluation in patients with breast cancer.

**Methodology:** Patients with operable breast cancer and clinically and sonographic negative evaluation of the axilla, and who subsequently were operated on between the 15th of October 2008 and the 15th of December 2009 were included in this retrospective cost-benefit analysis. The SLN was assessed by conventional postoperative histological evaluation in Group 1 (45 patients), and by OSNA in Group 2 (35 patients). The following variables were analysed: age, tumour size, histological type, number of SLNs, biopsy result, duration of surgery, days in hospital, postoperative complications, positive lymph nodes in the case of axillary lymphadenectomy, cost per patient, hospitalisation cost, and cost per operation.

**Results:** The duration of surgery of the first operation in Group 1 was significantly shorter, but the total time was also higher in this group. The mean hospital stay was longer in Group 1 ( $P < .001$ ). The mean cost of the hospital stay was higher in Group 1 compared to Group 2 ( $P < .001$ ), with a mean difference of 199.69 €. The mean cost of the surgery was higher in Group 1 ( $P < .001$ ), with a mean difference of 157.49 €. The mean cost per SLN analysis was significantly higher in Group 1, with a mean difference of 162.5 €. The cost per patient was significantly higher in Group 1 ( $P < .005$ ). A mean saving of 439.67 € per patient was achieved by using the OSNA method.

**Conclusion:** Intraoperative molecular analysis for SLN metastases using the OSNA method reduces the number of admission days, duration of surgery, and achieves a saving of 439.67 € per patient.

© 2010 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El método más eficiente para detectar metástasis en el ganglio centinela no ha sido claramente establecido; se han propuesto diferentes técnicas diagnósticas, desde la impronta citológica hasta el estudio seriado de cortes histológicos de todo el ganglio con hematoxilina-eosina, con el apoyo o no de técnicas inmunohistoquímicas. Se ha demostrado que cuanto más minucioso es el estudio, mayor es el número de metástasis diagnosticadas<sup>1</sup>. Este estudio se puede realizar durante o después de la intervención quirúrgica: la primera opción presenta como ventaja la posibilidad de realizar en la misma intervención la linfadenectomía axilar en caso de detectarse metástasis. Sin embargo, algunos trabajos muestran un porcentaje de falsos negativos que puede llegar al 52%<sup>2</sup>. Este es el motivo por el que se prefiere realizar el estudio histopatológico diferido, que presenta como ventajas una mayor sensibilidad y ser definitivo. Su principal desventaja es la necesidad de una reintervención en caso de que se demuestren metástasis en el ganglio centinela para realizar la linfadenectomía axilar, lo que obliga a un nuevo ingreso con implicación en la eficiencia clínica, coste económico y, sobre todo, en la respuesta psicológica de la paciente.

El método *one-step nucleic acid amplification* (OSNA) es una técnica molecular que permite la identificación cuantitativa del ácido ribonucleico mensajero (mARN) de la citoqueratina 19 (CK19), que se considera como un marcador de la presencia de células tumorales en el ganglio linfático. Este método, que ya ha sido validado<sup>3,4</sup>, permite un análisis intraoperatorio del ganglio centinela, con una elevada sensibilidad y especificidad.

Una vez establecida su efectividad, se plantea analizar el beneficio económico de este método frente al estudio histopatológico diferido del ganglio centinela. El objetivo de este estudio es analizar los costes económicos de la aplicación intraoperatoria del método OSNA en comparación con el estudio histológico e inmunohistoquímico convencional diferido, llevado a cabo en nuestro hospital.

## Material y métodos

Se trata de un análisis coste-beneficio retrospectivo. Las pacientes fueron reclutadas a partir de una base de datos Access<sup>®</sup> en la que se registran todas aquellas biopsias del ganglio centinela (BSGC) informadas por el Servicio de Anatomía Patológica desde que se implantó esta técnica en nuestra institución en el año 2002 para el estudio del ganglio

centinela en pacientes con cáncer de mama. Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: pacientes con cáncer de mama estadios pT1/2 N0 M0<sup>5</sup> con ganglios axilares clínica y ecográficamente negativos, en las que se realizó una BSGC junto con la cirugía oncológica mamaria apropiada en el mismo acto quirúrgico por la Unidad de Mama de nuestro hospital, durante el periodo comprendido entre el 15 de octubre de 2008 y el 15 de diciembre de 2009. Las pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización de este procedimiento.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes que hubieran recibido tratamiento neoadyuvante; aquellas que rechazaron firmar el consentimiento informado; pacientes a los que no se les pudo realizar la intervención quirúrgica planificada por riesgo anestésico elevado; pacientes a las que se les había practicado una cirugía mamaria extensa previa; pacientes en las que se realizó la BSGC con anestesia local antes de la cirugía mamaria definitiva (por ser candidatas para reconstrucción inmediata o por recibir quimioterapia neoadyuvante con N0 clínico para reducir el tamaño tumoral); gestantes; varones.

Atendiendo a estos criterios, se consiguió una serie de pacientes que fueron agrupadas según el tipo de análisis patológico del ganglio centinela que se había realizado. En el Grupo 1, la BSGC fue realizada mediante técnica histológica convencional diferida (15 cortes seriados con tinciones alternas de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para citoqueratinas), que incluía aquellas pacientes intervenidas desde el 15 de octubre de 2008 hasta el 14 de mayo de 2009. En el Grupo 2, el análisis ganglionar se realizó mediante la técnica OSNA durante el periodo de tiempo comprendido entre el 15 de mayo de 2009 (fecha en la que se inició la técnica OSNA en nuestro centro) y el 15 de diciembre de 2009.

Las variables analizadas en ambos grupos se presentan en la *tabla 1*. Los datos de tiempo quirúrgico y días de ingreso fueron recogidos a partir de las historias clínicas, La duración de la intervención se calculó desde el inicio de la inducción anestésica hasta la salida del quirófano revisando las gráficas de anestesia.

### Detección del ganglio centinela

El diagnóstico del cáncer de mama se realizó en nuestras consultas externas, planeándose la operación en un tiempo inferior a dos semanas, tras la valoración anestésica preoperatoria. La mañana de la intervención las pacientes acudían a un Centro de Medicina Nuclear concertado, donde se localizaba la lesión mamaria por ecografía o por estereotaxia y se colocaba una aguja radioguiada hasta el centro de la lesión, a través de la cual se inyectaba el radiofármaco (0,5-1 mCi de <sup>99m</sup>Tc nanocoloide de albúmina). Tras 2 o 3 horas se realizaba una linfogammagrafía de control. La paciente ingresaba posteriormente en nuestro hospital para completar la preparación para la intervención que se realizaría esa misma tarde. En la intervención participaba un médico especialista en Medicina Nuclear que, mediante una sonda gammadetectora, rastreaba la región axilar, considerando como ganglio centinela aquel con actividad mayor del 10% de la actividad máxima detectada y se procedía a su extracción.

### Estudio histológico del ganglio centinela (Grupo 1)

Tras una preparación inicial del ganglio linfático, mediante secciones de 4 mm, fijación en formol e inclusión en parafina, se realizaban 15 cortes seriados de 4 micras de grosor que se teñían con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para citoqueratinas. Todas las preparaciones fueron evaluadas por un patólogo con microscopía óptica convencional, que estableció los siguientes estadios<sup>5</sup>: negativo (no existen células metastásicas), células tumorales aisladas (foco de células malignas  $\leq 0,2$  mm), micrometástasis ( $> 0,2$  mm pero  $\leq 2$  mm) y macrometástasis ( $> 2$  mm).

Los resultados se obtienen en las primeras 2 semanas después de la intervención, por lo que, si se demuestran metástasis, se programa la linfadenectomía axilar para una nueva intervención quirúrgica, con reingreso de la paciente.

### Estudio del ganglio centinela mediante la técnica one-step nucleic acid amplification (Grupo 2)

El ganglio centinela era enviado en fresco al servicio de Anatomía Patológica (si había más de un ganglio se enviaban todos a la vez). Se separaba la grasa del ganglio y se seccionaba si pesaba más de 600 mg. A continuación, se lisaban las muestras al añadirles 4 mL de reactivo Lynorhag<sup>®</sup>, y se

**Tabla 1 – Variables analizadas en el estudio**

Edad
Tamaño tumoral <sup>5</sup>
Tumor in situ
T1 (menor de 2 cm)
T2 (de 2 a 5 cm)
Tipo histológico
Lobulillar in situ
Lobulillar infiltrante
Ductal in situ
Ductal infiltrante
Número de ganglios centinela identificados en gammagrafía y biopsiados
Resultado de la BSGC
No metástasis
Micrometástasis
Macrometástasis
Tiempo quirúrgico (minutos)
Número de días de hospitalización
Complicaciones postoperatorias
Sin complicaciones
Complicaciones menores (seromas, hematomas,...)
Complicaciones mayores (cuando precisa de re-intervención)
Tiempo entre primera y segunda intervención
En caso de vaciamiento axilar, número de ganglios positivos del total extraídos
Costes (euros)
Por estancia hospitalaria
Por intervención quirúrgica
Por ganglio analizado
Por paciente
BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela.

centrifugaban. La fase líquida de la mezcla se colocaba en el OSNA RD100i (equipo de análisis automático, que realiza el pipeteo, amplificación y detección de forma automática)<sup>6</sup>. Los resultados se obtenían aproximadamente en 30 minutos. Los datos se expresaban de forma cuantitativa, según el número de copias de mRNA de CK19 por célula tumoral: no metástasis (< 2,5x10<sup>2</sup> copias de mRNA de CK19/μL), micrometástasis (de 2,5 x 10<sup>2</sup> a 5 x 10<sup>3</sup> copias de mRNA de CK19/μL) y macrometástasis (> 5 x 10<sup>3</sup> copias de mRNA de CK19/μL). Una vez extraído el ganglio centinela, se realizaba la cirugía mamaria, según la indicación preoperatoria. En el caso de encontrar metástasis por OSNA se procedía al vaciamiento axilar.

### Análisis de costes

Los datos fueron obtenidos a partir de la información suministrada por el departamento de contabilidad analítica de nuestro hospital, cuya finalidad es intentar conocer en todo momento y, de la manera más precisa, los consumos realizados para alcanzar la producción de un producto o servicio, medir y valorar esta producción, controlar el cumplimiento de las previsiones, estudiar el rendimiento de la empresa y ser capaz de prever y comprobar sus resultados, de tal manera que, basándose en el desarrollo del Proyecto Signo I, se buscó calcular el coste por servicio, desglosando mediante el coste de los distintos procesos que se realizan en ellos. En este caso particular, calculamos el coste por proceso a partir de sus GRD específicos:

- El coste medio de un día de estancia hospitalaria en la planta del servicio Cirugía General y Digestivo es de 133,29 €/día.
- El coste por minuto de intervención (incluyendo sala de operaciones, instrumental habitual, personal de enfermería, auxiliares, celadores, 2 cirujanos y un anestesiista) es de 9,93 €/minuto.
- El análisis de un ganglio centinela, según la técnica convencional (este precio incluye los consumibles, no el coste del personal del departamento de Anatomía Patológica, porque es remunerado por tarde trabajada, no por tiempo [minutos] empleado), tiene el mismo coste en ambos grupos: 235 €/ganglio.
- El coste del análisis del ganglio centinela mediante la técnica OSNA<sup>2</sup> es de 190 €/4 muestras.

### Análisis estadístico

Para la determinación del tamaño muestral, consideramos que al tratarse de un estudio de evaluación económica/gestión

de la calidad asistencial, para que sea factible su realización, si buscamos una precisión de 0,14 y una proporción de cumplimientos de 0,50 (lo que garantiza un número de casos necesarios para asegurarnos una confianza del 95%), se requiere un tamaño muestral de 49 casos en cada grupo. Dado que el universo muestral (N = total de casos/período de tiempo) es pequeño (unos 110 casos/año) y nuestra muestra es mayor del 10% de N, hemos calculado un tamaño de muestra más reducido (n'), pero que mantiene la misma precisión y confianza (n' = 35), mediante la fórmula:

$$n' = \frac{n}{1} + \frac{n-1}{N}$$

El análisis de los datos se realizó con los programa SPSS, versión 16.0 e IQUAL. Como medidas descriptivas de tendencia central se calcularon la media, y como medida de dispersión de los datos, la desviación típica.

Para el análisis de las variables cualitativas dicotómicas se utilizó el test exacto de Fisher, el test de ANOVA para variables continuas con varianzas homogéneas y la corrección de Wetch cuando las varianzas no fueron homogéneas. Se estableció la significación estadística en p < 0,05.

## Resultados

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en las variables generales analizadas en el estudio (tamaño tumoral, tipo histológico, número de GC, y resultados de la BSGC [tabla 1]), a excepción de la edad (p < 0,005), que es mayor en el Grupo 1 con respecto al Grupo 2. La tabla 2 muestra las características clinicopatológicas de los dos grupos.

### Tiempo de intervención

El tiempo quirúrgico fue inferior en el grupo 2 (tabla 3). La diferencia de tiempo medio total del Grupo 1 (media: 78 minutos; desviación típica: 48,02) respecto al Grupo 2 (media: 62,14 minutos; desviación típica: 21,93) fue estadísticamente significativa (p < 0,005), con una diferencia de medias de 15,86 minutos. Sin embargo, al considerar solo el tiempo quirúrgico de la primera intervención del Grupo 1 con respecto al tiempo del Grupo 2, el tiempo medio es mayor en el Grupo OSNA (62,14 minutos; desviación típica: 48,02) que en el grupo 1 (57,11 minutos; desviación típica: 23,93), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa (p = 0,15).

**Tabla 2 – Características de cada uno de los grupos analizados**

	Edad (media)	Tamaño		Tipo de tumor			N.º GC				BSGC				
		Tis	T1	T2	DIS	DI	LIS	LI	1	2	3	4	-	+	++
Grupo 1 N = 45	61,89	3	13	29	2	37	1	5	25	16	3	1	33	5	7
Grupo 2 N = 35	55,54	2	16	17	1	31	1	2	26	9	0	0	29	3	3
Valor p	p < 0,005	p > 0,05				p > 0,05				p > 0,05			p > 0,05		

-: negativo; +: micrometástasis; ++: macrometástasis.

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; DI: ductal infiltrante; DIS: Ductal in situ; LI: lobulillar infiltrante; LIS: lobulillar in situ; N.º GC: número de ganglios centinelas; Tis: tumor in situ.

**Tabla 3 – Tiempo de intervención y días de hospitalización (y su coste) por grupos**

	Tiempo de intervención (minutos)			Días de hospitalización			
	1.º operación	2.ª operación	Total	1.º ingreso	2.º ingreso	Total	Coste (133,29 €/día)
<b>Grupo 1</b>							
N.º absoluto	2.570 min	940 min	3.510 min	81 días	29 días	110 días	14.661,9 €
Media	57,11 min	78,33 min	78 min	1,8 días	2,41 días	2,44 días	325,22 €
<b>Grupo 2</b>							
N.º absoluto	2.175 min	-	2.175 min	54 días	-	54 días	7.197,66 €
Media	62,14 min	-	62,14 min	1,54 días	-	1,54 días	205,53 €

min: minutos.

**Tabla 4 – Costes por minuto de intervención y costes por análisis del ganglio centinela**

	Minutos de quirófano (9,93 €/minuto)		Análisis del ganglio	
	Minutos	Coste	Nº GC	Coste (235 €/ganglio)
<b>GRUPO 1</b>				
N.º absoluto	3.510 minutos	34.854,43 €	70 ganglios	16.450 €
Media	78 minutos	774,54 €	1,5 ganglios	352,5 €
	Minutos	Coste	Nº GC	Coste OSNA (190 €/4 muestras)
<b>GRUPO 2</b>				
N.º absoluto	2.175 minutos	21.597,75 €	44 ganglios	6.650 €
Media	62,14 minutos	617,05 €	1,25 ganglios	190 €

GC: ganglio centinela; OSNA: one-step nucleic acid amplification.

### Días de hospitalización

La estancia media tras la primera intervención en el Grupo 1 fue de 1,8 días (rango: 1-13; desviación típica: 2,04), mientras que la estancia de la segunda intervención fue de 2,41 días (rango: 1-6; desviación típica: 1,29, sobre 12 pacientes), resultando un cómputo global en el Grupo 1 de 2,44 días (desviación típica: 3,003) (tabla 3). Esta estancia media es mayor en cualquier caso a la obtenida en el Grupo 2 (media: 1,54 días; rango: 1-4; desviación típica: 0,78), con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). No existen diferencias estadísticamente significativas si se considera únicamente la estancia media del primer ingreso del Grupo 1 con respecto a la estancia del Grupo OSNA ( $p > 0,1$ ).

### Costes hospitalarios

Un día de ingreso en la planta del servicio de Cirugía General y Digestivo tiene un coste medio de 133,29 €. Así, teniendo en cuenta la estancia media de ambos grupos, Grupo 1: 2,44 días, y Grupo 2: 1,54 días, el coste de la estancia supone un valor medio de 325,22 € (desviación típica: 400,26) y de 205,53 € (desviación típica: 133,96), en ambos grupos, respectivamente. Esta diferencia, 119,69 €, es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Un minuto de quirófano está valorado en 9,93 €/minuto. Así, en cuanto a los costes de la intervención quirúrgica (tabla 4), el coste medio por paciente en el Grupo 1 fue de 774,54 € (desviación típica: 476,83), y en el Grupo 2 de 617,05 € (desviación típica: 217,76). La diferencia es de 157,49 € y es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

En cuanto al coste de laboratorio del análisis del ganglio centinela, en el Grupo 1 supone una media de 352,5 € por paciente, mientras que en el Grupo 2, con el método OSNA,

supone 190 €. La diferencia, 162,5 €, es estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Así, el coste total de la intervención (quirófano y laboratorio) sería: Grupo 1: 774,54 + 352,5 = 1.127,04 €; Grupo 2: 617,05 + 190 = 807,05 €. El ahorro medio representa 319,99 € por paciente y por intervención.

### Costes globales

La suma de coste medio de la estancia hospitalaria, intervención quirúrgica y análisis ganglionar por grupo es: Grupo 1: 1.127,04 + 352,22 = 1.452,25 €; Grupo 2: 807,05 + 190 = 1.012,58 €. Así, la diferencia de medias es de 439,67 €, estadísticamente significativa ( $p < 0,005$ ) a favor del Grupo OSNA.

### Complicaciones

El análisis de las complicaciones (menores, mayores y ausencia de complicaciones) del Grupo 1 (consideradas las de la 1.ª y 2.ª intervención) frente a las complicaciones del Grupo 2, muestra diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,015$ ), siendo menores en el grupo OSNA (tabla 5).

**Tabla 5 – Número de complicaciones por grupo**

	Complicaciones en 1.ª intervención			Complicaciones en 2.ª intervención		
	No	Menores	Mayores	No	Menores	Mayores
Grupo 1	28	17	0	4	8	0
Grupo 2	24	10	1	-	-	-

## Linfadenectomía

A 12 pacientes del Grupo 1 se les realizó linfadenectomía axilar, obteniendo una media de 20,66 ganglios (rango 11-30). En 4 casos se evidenció otro ganglio, diferente del centinela, que fue metastásico (en 3 con resultado de macrometástasis y en uno de micrometástasis). El tiempo medio entre las dos intervenciones en este grupo fue de 23,16 días (rango 10-37 días).

Con respecto al Grupo 2, a 6 pacientes se les practicó una linfadenectomía, encontrando una media de 16,5 ganglios axilares (rango 12-22). Solo en un caso se aisló otro ganglio con diseminación tumoral (con BSGC correspondiente a macrometástasis). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

## Discusión

Actualmente, existen dos test moleculares para el análisis intraoperatorio del ganglio centinela, el método GeneSearch BLN (Veridex, Warren, New Jersey, USA)<sup>7,8</sup> y el OSNA, (Sysmex, Kobe, Japan)<sup>3,4</sup>. Ambos métodos funcionan amplificando y detectando el ARN de células metastásicas en el ganglio linfático; nosotros elegimos el método OSNA por su accesibilidad en nuestro medio.

El método OSNA consiste en la transcripción reversa mediada por amplificación isotérmica de una secuencia de ARN. Es un test molecular diseñado para detectar mRNA de células epiteliales, el cual no debería normalmente estar presente en ganglios linfáticos. La CK19 se expresa en la mayoría de las células epiteliales y muchos tipos de cáncer, pero no por los linfocitos de los ganglios linfáticos, células de la sangre periférica ni por células de la médula ósea, de ahí que el mRNA de la CK19 es útil para la detección de metástasis en el cáncer de mama<sup>9</sup>.

Entre las principales ventajas que presenta este método se encuentran: elevada sensibilidad y especificidad (95,3 y 94,7% respectivamente<sup>3,4,10</sup>); rapidez (uso intraoperatorio); alto grado de automatización; coste-efectividad; no necesita condiciones de trabajo estériles ni altas temperaturas para la desnaturalización e hibridación de las cadenas de ácidos nucleicos.

Sin embargo, no es conveniente utilizar este método en pacientes sometidas previamente a cirugía mamaria, ya que la CK19 que se expresa en las células epidérmicas, al migrar estas al interior de la mama con las maniobras quirúrgicas y llegar al ganglio centinela, podría ser detectada por el método OSNA e interpretado el resultado como un falso positivo. Es por ello que este grupo de pacientes no fueron incluidas en nuestro estudio.

Ante las ventajas citadas, decidimos la inclusión de la técnica OSNA en nuestro hospital y la valoración del análisis de costes con respecto al estudio histopatológico diferido del ganglio que se realizaba previamente. En nuestra institución no tenemos experiencia con el estudio intraoperatorio por congelación del ganglio centinela, además, solo hemos encontrado un reciente estudio que lo compara con el método OSNA<sup>11</sup>, el cual describe dos cohortes diferentes de pacientes, a las que aplica a una el análisis intraoperatorio por

congelación y a otra el análisis mediante OSNA, concluyendo que el análisis molecular mediante OSNA detecta mayor número de micrometástasis por parte del OSNA, sobre todo en mujeres postmenopáusicas y con tumores de baja agresividad (sin invasión linfovascular), quizás sea debido a que el método OSNA analiza la totalidad del ganglio centinela, mientras que el estudio por congelación solo parcialmente; aún así, no se puede considerar un estudio de pruebas diagnósticas, pues debería ser el mismo caso evaluado por las dos técnicas.

Los dos grupos de pacientes comparados no presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a estadio tumoral, tipo histológico, número de ganglios centinelas encontrados y resultado de la BSGC. Cabe destacar que, sí hemos hallado una diferencia en cuanto a la edad ( $p < 0,005$ ), aunque no consideramos que sea un dato relevante *per se* en posibles sesgos para esta variable.

A pesar de que el método OSNA es un sistema ya validado en otros países<sup>3,4,10</sup>, no hemos encontrado estudios en la literatura en los que se compare este nuevo método diagnóstico con otras técnicas en cuanto a tiempo del proceso, costes, etc., como es el objetivo de nuestro trabajo. El método OSNA disminuye el cómputo global de minutos de quirófano ( $p < 0,05$ ), hecho que se debe, principalmente, a no requerir la segunda intervención, pues en el mismo acto quirúrgico se realiza la linfadenectomía en caso de metástasis en el ganglio centinela, lo cual supone un ahorro en el tiempo de intervención quirúrgica y también en costes de personal y de utilización del quirófano ( $p < 0,001$ ). Todo ello proporciona una reducción del coste medio por intervención de 774,54 € (Grupo 1) a 617,05 € (Grupo 2); si además añadimos los costes medios por paciente del análisis ganglionar, supone un ahorro medio de 319,99 € por paciente.

En cuanto a los días de hospitalización, comprobamos que la estancia es mayor en el Grupo 1 (media de 2,44 días) con respecto al Grupo 2 (media de 1,54 días) con una  $p < 0,001$ , explicándose porque en el Grupo 1 se incluyen las dos intervenciones con sus respectivos periodos postoperatorios. Sin embargo, nos llama la atención, que no se han encontrado diferencias significativas al comparar la estancia media del primer ingreso del Grupo 1 con respecto a la del Grupo 2, ya que podría presuponerse que esta última fuera mayor por requerir de una cirugía más amplia (linfadenectomía en algunos casos).

Por tanto, en cuanto a costes por días de hospitalización, el Grupo 1 presenta una media de 325,22 € por paciente, mientras que el Grupo 2 de 205,53 € por paciente, siendo estadísticamente significativo con  $p < 0,001$ , con una diferencia de medias de 119,69 €.

Si tenemos en cuenta conjuntamente el coste medio de los días de ingreso y el de la intervención quirúrgica por grupos, la conclusión es que el coste medio del Grupo 1 es significativamente mayor, lo que supone un ahorro de 439,67 € por paciente y por proceso al aplicar el método OSNA.

Al evitar una segunda intervención se consigue, además, una disminución del tiempo de atención por paciente, pues al acortar el tiempo quirúrgico, disminuiríamos el tiempo de atención a la paciente hasta el tratamiento adyuvante, así como el impacto emocional que supone una reintervención.

Concluimos que el análisis intraoperatorio del ganglio centinela mediante el método OSNA supone un ahorro de

costes significativo frente al estudio convencional. El estudio se realiza en un tiempo asumible y permite completar en el mismo acto operatorio la cirugía axilar en caso de que fuera necesario. Se consigue disminuir la estancia media, el tiempo de intervención quirúrgica y se evita una segunda intervención para la realización de linfadenectomía.

---

## Financiación

Artículo financiado en parte por la Fundación para la Formación e Investigación Sanitaria de la Región de Murcia (FFIS), Grupo FFIS-008.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

---

## BIBLIOGRAFÍA

- Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg*. 2004;91:1245-52.
- Tanis PJ, Boom RP, Koops HS, Faneyte IF, Peterse JL, Nieweg OE, et al. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:222-6.
- Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink A, Pol RP, van Diest P, et al. Intra-operative rapid diagnosis method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer*. 2008;122:2562-7.
- Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4807-16.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging TNM classification of malignant tumors*, 7.<sup>a</sup> edición. New York: Springer. 2010.
- Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staining of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg*. 1995;222:394-401.
- Mansel RE, Goyal A, Douglas-Jones A, Woods V, Goyal S, Monypenny I, et al. Detection of breast cancer metastasis in sentinel lymph nodes using intra-operative real time genesearch BLN assay in the operating room: results of the Cardiff study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115:595-600.
- Cutress RI, McDowell A, Gabriel FG, Gill J, Jeffrey MJ, Agrawal A, et al. Observational and cost analysis of the implementation of breast cancer sentinel node intraoperative molecular diagnosis. *J Clin Pathol*. 2010;63:522-9.
- Sakaguchi M, Virmani A, Dudak MW, Peters GN, Leitch M, Saboorian H, et al. Clinical relevance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction for the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:117-25.
- Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, Kaneko T, Tsuda H, Sato K, et al. Molecular Detection of lymph nodemetastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res*. 2009;15:2879-84.
- Osako T, Iwase T, Kimura K, Yamashita K, Horii R, Yanagisawa A, et al. Intraoperative molecular assay for sentinel lymph node metastases in early stage breast cancer: A comparative analysis between one-step nucleic acid amplification whole node assay and routine frozen section histology. *Cancer*. 2011 Mar 22. doi: 10.1002/cncr.26060 [Epub ahead of print].