

## Respuesta al trabajo: «Uso de la técnica molecular para el estudio intraoperatorio del ganglio centinela», de M. Salinas



### Comment on the article: «The use of molecular genetics technique for intraoperative study of the sentinel lymph node» by M. Salinas

Sr. Director:

En la Carta al Director titulada «Uso de la técnica molecular para el estudio intraoperatorio del ganglio centinela», los autores comentan ciertas incertidumbres que pueden surgir tras la lectura del documento de revisión del consenso de GC-2013, publicado en la REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA (2014;27:43-53). En concreto, los autores comentan:

1. Una seriación completa del ganglio centinela (GC) permite su estudio histológico en «totalidad» y critican por ello que en la revisión del Documento de Consenso del Ganglio Centinela 2013 (SESPM) se argumente que OSNA es el único método que permite el estudio completo del ganglio centinela.

Respecto a este punto, nos gustaría comentar que el estudio histológico del ganglio en su «totalidad» implica incluir el ganglio entero en secciones de 2 mm que generarán 400 cortes de 5 µm cada una de ellas. Dicho procedimiento, aún cuando incluye la seriación del ganglio en su totalidad, implica, de manera inevitable e inherente al método, una pérdida de tejido secundaria al desbaste del bloque de parafina, además de una carga de trabajo difícilmente asumible por los servicios de patología, especialmente de manera intraoperatoria. El método OSNA, sin embargo, se basa en el estudio del homogeneizado procedente de todo el GC, incluido el tejido correspondiente a los cortes que se desperdician en el estudio histológico. Las diferencias entre el método histológico y OSNA a ese respecto cobran especial significado si tenemos en cuenta que los volúmenes tumorales son a veces mínimos y que requieren, especialmente en el caso de carcinoma lobulillar, técnicas inmunohistoquímicas complementarias para su correcta evaluación.

2. Los autores sugieren, basados en consideraciones bibliográficas, que el método OSNA tiene un valor predictivo positivo (VPP) inaceptablemente bajo, lo cual da lugar a linfadenectomías axilares innecesarias. En relación con este comentario, nos parece oportuno indicar:
  - a. Los autores basan su afirmación en el artículo de Tiernan et al., que considera «falso positivo» (FP) no solo los casos OSNA+/histología negativo sino también los casos OSNA+/histología no-macrometástasis (micrometástasis). Consideramos que Tiernan et al. no manejan adecuadamente en su artículo los cálculos para el VPP ya que, desde nuestro punto de vista, el cálculo correcto sería  $VPP = \frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos}}$ :

$372 / (372 + 60) = 0,86$  y no 0,79 como sugieren los autores. Además, revisada la casuística, Tiernan et al. incluyen 56 casos FP, y no 60, por lo que, en nuestra opinión, el verdadero VPP sería  $372 / 372 + 56 = 0,87$ .

Esto significaría que en el 87% de los casos, cuando OSNA es ++, mediante método histológico se diagnostica macrometástasis. En el 13% restante, la histología mostró micrometástasis en la mitad de los casos. A la luz de estos datos, la asunción de que el método OSNA tiene un bajo VPP no parece totalmente adecuada.

- b. Para los autores de la publicación citada, parece ser más importante evitar linfadenectomías innecesarias que asegurar el diagnóstico de las posibles micro y macrometástasis. A pesar de que puede ser muy discutible si es más importante el VPP o el valor predictivo negativo (VPN), en este punto tiene importancia el concepto de «carga tumoral». En este sentido, la «carga tumoral» en el GC, concepto introducido a partir del estudio molecular OSNA y solo aplicable a él, que consiste en el sumatorio de todas las copias de mARN-CK19 de cada uno de los GC, permite ajustar, por medio de los puntos de corte, los VPP y VPN a la estrategia terapéutica que se quiera seguir.

3. En cuanto a las consideraciones regulatorias, los autores de la Carta al Director dicen que «no todas las agencias regulatorias han aprobado el uso de OSNA. En concreto, la FDA aún no lo ha aprobado».

Sysmex®, empresa responsable de OSNA, decidió, por razones comerciales, no comercializar el producto en EE. UU., por lo que la FDA no puede haberlo aprobado.

Sin embargo, OSNA, comercializado en Europa, no solo ha sido aprobado por el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido, sino, además, recomendado por él como el método de elección para el estudio intraoperatorio del GC.

4. Finalmente, los autores plantean «consideraciones legales» por la inclusión del documento de consenso en la REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA y sugieren que se indique que el documento incluye opiniones personales de los autores. En relación con estos comentarios, creemos oportuno considerar:

- a. El documento de Consenso publicado en la REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA es el resultado de una discusión rigurosa y metódica del grupo de expertos españoles, que desde el año 2007, desempeñan su trabajo con atención preferente al área del GC en cáncer de mama.
- b. El trabajo del grupo de expertos ha sido refrendado por distintas sociedades científicas (SEAP, SESPM, SEOR, SEMNIM, SERAM, AEC).
- c. En las guías NICE se dice, literalmente: «*Whole lymph node analysis using the RD-100i OSNA system is recommended as an option for detecting sentinel lymph node metastases during breast surgery in people with early invasive breast cancer who have a sentinel lymph node biopsy and in whom axillary lymph node dissection will be considered*».
- d. OSNA ha sido también aceptado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

(AETSA) como uno de los mejores métodos para el diagnóstico del GC en cáncer de mama.

- e. Finalmente, creemos muy importante reseñar que en el documento, en su apartado Patología: Estudio histológico, se dice literalmente: «Es aceptable el estudio intraoperatorio mediante cortes por congelación cuando el análisis molecular OSNA no es posible». Asimismo, se indican las recomendaciones para el procesamiento intraoperatorio y definitivo mediante técnicas histológicas y se incluye un apartado de otras opciones, donde se tiene también en consideración la

citología. Por tanto, el documento incluye alternativas metodológicas, que «protegen» a los patólogos que no dispongan de OSNA en su entorno asistencial.

Laia Bernet Vegué

*Servei de Patologia i Oncologia Diagnòstica, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, Valencia, España*

*Correo electrónico:* [bernet\\_lai@gva.es](mailto:bernet_lai@gva.es)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2014.06.002>