



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud (EMCES) - 1967

DETECCIÓN DE MAMOGLOBINA MEDIANTE RT-PCR COMO BIOMARCADOR DE METÁSTASIS EN NÓDULOS LINFÁTICOS DE PACIENTES CON CÁNCER DE SENO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Ana Milena Monsalve L.

Asesor científico

Sandra Rocío Ramírez Clavijo, MSc, PhD.

Asesor Metodológico:

Milcíades Ibáñez Pinilla, MSc, cPhD.

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología
Bogotá D.C., 2017



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

DETECCIÓN DE MAMOGLOBINA MEDIANTE RT-PCR COMO MARCADOR DE METÁSTASIS EN NÓDULOS LINFÁTICOS DE PACIENTES CON CÁNCER DE SENO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Ana Milena Monsalve L.

Asesor científico

Sandra Rocío Ramírez Clavijo, MSc, PhD.

Asesor Metodológico:

Milcíades Ibáñez Pinilla, MSc, cPhD.

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina
Trabajo de investigación para optar al título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA
Bogotá D.C, 2017

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD

“Las Universidades CES y del Rosario no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

La paciencia y la perseverancia fueron elementos importantes en el desarrollo de este trabajo, agradezco a la Dra. Sandra Ramírez Clavijo y al Dr. Milcíades Ibáñez Pinilla por poner gran parte de estos ingredientes, agradezco su constante aliento y su exigencia para llevar este esfuerzo a materializarse en un trabajo de calidad.

Agradezco a mi familia quienes hicieron su aporte en la paciencia y por su enorme colaboración.

A **Dios** agradezco la fortaleza para enfrentar los retos y por la voluntad para continuar hasta el final.

CONTENIDO

RESUMEN.....	9
ABSTRACT	11
1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	13
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	15
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
2 MARCO TEÓRICO.....	16
2.1 LA GLÁNDULA MAMARIA.....	16
2.2 LESIONES DE LA MAMA	17
2.2.1 Lesiones Benignas	17
2.2.2 Cáncer de Mama	18
2.2.3 Metástasis.....	20
2.3 BIOMARCADORES	24
2.3.1 Mamoglobina (MGB) como biomarcador de metástasis en nódulo linfático .	24
2.3.2 Otros biomarcadores.....	25
2.4 METAANÁLISIS.....	26
3 HIPOTESIS Y OBJETIVOS	29
3.1 Hipótesis	29
3.2 Objetivo general.....	29
3.3 Objetivos Específicos.....	29
4 METODOLOGÍA	30
4.1 Enfoque metodológico de la Investigación.....	30
4.2 Tipo y diseño de estudio.....	30
4.3 Población	30
4.3.1 Población Diana.....	30
4.3.2 Población Accesible	30
4.4 Criterios de inclusión y exclusión	30
4.4.1 Criterios de inclusión.....	30
4.4.2 Criterios de exclusión.....	31
4.5 Descripción de las variables	31
4.5.1 Variable dependiente	31
4.5.2 Variables independientes	31
4.5.3 Variables independientes	31
4.6 Técnicas de recolección de la información.....	32
4.6.1 Fuentes de información	32
4.6.2 Proceso de obtención de la información.....	32
4.6.3 Instrumento de recolección de información.....	33
4.6.4 Evaluación de la calidad de la información	34

4.6.5	Control de errores y sesgos.....	34
4.6.6	Técnicas de procesamiento y análisis de los datos - Metaanálisis	34
5	RESULTADOS.....	36
5.1	Resultados de la búsqueda de literatura	36
5.2	Estudios incluidos en el metaanálisis.....	37
5.3	Evaluación de la calidad de la información	38
5.4	Sesgo de publicación.....	39
5.5	Metaanálisis.....	40
5.5.1	Análisis de subgrupos.....	43
6	DISCUSIÓN.....	46
7	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	52
8	BIBLIOGRAFÍA.....	53
	Anexo 1	58
	Anexo 2.....	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Asociación de las etapas del cáncer mamario con la clasificación TNM (13).....	20
Tabla 2. Cálculo del OR diagnóstico	28
Tabla 3. Descripción de variables independientes.....	31
Tabla 4. Variables secundarias.....	32
Tabla 5. Estrategia de búsqueda por base de datos	32
Tabla 6. Formato para recolección de la información.....	33
Tabla 7. Resumen resultados búsqueda en bases de datos	36
Tabla 8. Artículos excluidos	36
Tabla 9. Resultados del análisis de subgrupos para la variable nódulo.....	44
Tabla 10. Resultados del análisis de subgrupos para la técnica.....	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la búsqueda de literatura	37
Figura 2 Evaluación de la calidad de los estudios	38
Figura 3. Sesgo de publicación – diagrama de embudo.....	39
Figura 4 Medida conjunta de la sensibilidad en la detección de mamoglobina.....	40
Figura 5. Medida conjunta de la especificidad en la detección de mamoglobina	41
Figura 6. Medida conjunta de la razón de verosimilitud positiva para la detección de mamoglobina.....	41
Figura 7. Medida conjunta de la razón de verosimilitud negativa para la detección de mamoglobina.....	42
Figura 8. OR Diagnóstico para la detección de mamoglobina	42
Figura 9. Curva sROC para la detección de mamoglobina	43

RESUMEN

Por su morbilidad y mortalidad el cáncer de seno ocupa un lugar preocupante en las estadísticas a nivel mundial; es la principal causa de muerte en países en vía de desarrollo y la segunda en países desarrollados, con una cifra de 8,2 millones de muertes (en 2012) en el mundo, incluyendo hombres y mujeres.

Actualmente la falta de estrategias para la detección temprana del problema, se relacionan con la progresión de la enfermedad hacia procesos metastásicos, lo cual empeora el pronóstico y puede llevar a la muerte. Se investiga en la actualidad el papel de diferentes moléculas involucradas en el cáncer mamario metastásico, la presencia de estas o la cantidad presente de ellas puede servir de referencia para identificar un proceso patológico por lo que se pueden considerar como biomarcadores. Es el caso de la mamoglobina, una proteína presente en el tejido mamario y en los nódulos linfáticos que desarrollan metástasis, por tal motivo la identificación de esta molécula es una alternativa para el tamizaje de pacientes con cáncer de seno, puede emplearse como un biomarcador que identifique estos procesos de manera temprana permitiendo dar un diagnóstico oportuno, para ello se buscan técnicas tales como la RT-PCR, una técnica molecular que por sus características permite obtener múltiples copias de una molécula con una alta sensibilidad y especificidad en unas pocas horas.

En el presente trabajo se realizó una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis con el fin de determinar si la detección de mamoglobina mediante RT-PCR es útil para identificar la presencia de metástasis en nódulo linfático de pacientes con cáncer mamario. Se realizó una búsqueda estructurada en las bases de datos Pubmed, Embase, Elsevier, Lilacs, Hinary, Proquest, Cochrane, en el motor de búsqueda Google Scholar y en el Sistema integrado de búsqueda de la Biblioteca CRAI de la Universidad del Rosario con el fin de encontrar la literatura disponible; como resultado se consiguieron 147 entradas para los términos de búsqueda seleccionados. Una vez fueron obtenidos los artículos de interés, se aplicaron los criterios para la selección de artículos, clasificación de la información y realización de los análisis estadísticos pertinentes, finalmente 18 artículos fueron sometidos al metaanálisis.

Debido a la presencia de alta variabilidad se utilizó el método de efectos aleatorios para el análisis estadístico, el valor de I^2 en los índices analizados superó el 70%, lo cual indica la presencia de heterogeneidad. Adicionalmente la prueba Tau-cuadrado (0,7725) indica la varianza entre los estudios, la cual fue empleada para el determinar el peso de cada estudio en el cálculo global del metaanálisis

Los resultados globales obtenidos para la detección de mamoglobina en nódulo linfático de pacientes con cáncer mamario fueron 79% con IC (76% - 82%) para la sensibilidad, 91% con IC (90% - 92%) para la especificidad; los valores para la verosimilitud positiva y negativa fueron 8,21 IC (5,36 – 12,58) y 0,21 IC (0,15 - 0,30)

respectivamente; el OR diagnóstico en este análisis fue de 47,77 con IC (28,34 – 80,52); los valores estadísticos que se obtuvieron para la curva ROC mostraron los siguientes datos: $Q=0,8718$; $gl=18$, $SE(Q)=0,0181$; se puede interpretar que la probabilidad de identificar metástasis en nodo linfático fue del 93,55%.

En conclusión los índices presentados indicaron que la mamoglobina tiene una alta probabilidad de detectar metástasis en nodo linfático de pacientes con cáncer de mama al ser analizados mediante RT-PCR.

Palabras clave: mamoglobina, neoplasias de la mama, metástasis linfática, RT-PCR, nódulo centinela, metanálisis.

ABSTRACT

The worldwide rate of morbidity and mortality, for breast cancer is; it is the leading women cause of death in developing countries and the second in developed countries, with 8.2 million deaths worldwide (in 2012), including men and women.

Nowadays the lack of strategies for the early detection of this cancer are related with progression to metastatic process, and worst prognosis. Currently the role of different molecules involved in metastatic breast cancer is under research, the detection and quantification of them can serve as a reference to identify a pathological process so they can be considered as biomarkers. This is the case of mammaglobin, a protein present in mammary tumoral tissue and lymph nodes that develop metastases, so the identification of this molecule is an alternative for the screening of patients with breast cancer; for this purpose techniques such as RT-PCR are sought, this is a molecular technique its own characteristics allows obtaining multiple copies of a molecule with a high sensitivity and specificity in a few hours.

In the present study a systematic review of the literature and meta-analysis was performed in order to determine the ability of mammaglobin to identify the presence of lymph node metastasis in patients with breast cancer. A structured search was carried out in Pubmed, Embase, Elsevier, Lilacs, Hinary, Proquest, Cochrane, in the Google Scholar search engine and in the Integrated Search System of the CRAI Library of the Rosario University in order to find the available literature. As a result 147 entries were obtained for the selected search terms. Once the articles of interest were acquired, the criteria for the selection of articles, classification of the information and performance of the relevant statistical analyzes were applied, finally 18 articles were submitted to the meta-analysis.

Due to the presence of high significant variability we used the random effects method, the value of I^2 in the analyzed indexes exceeded 70%, which indicates the presence of heterogeneity. Additionally the Tau-square test (1.3435) indicates the variance among the studies that was used to calculate the weight of the same in the meta-analysis

The overall results obtained for the detection of mammaglobin in lymph node of patients with breast cancer were 79% with CI (76% - 82%) for sensitivity, 91% with CI (90% - 92%) for specificity; The values for the positive and negative likelihoods were 8.21 CI (5.36 - 12.58) and 0.21 CI (0.15-0.30) respectively; The diagnostic OR in this analysis was 44.77 with CI (28.34 - 80.52); The statistical values that were obtained for the ROC curve showed the following data: $Q = 0.8718$; $gl = 18$, $SE(Q) = 0.0181$; It can be interpreted that the probability of identifying lymph node metastases is 93.55%.

In conclusion, our data showed that mammaglobin has a high probability of detecting lymph node metastases in patients with breast cancer when analyzed by RT-PCR.

Key words: mammaglobin, breast neoplasms, lymphatic metastasis, RT-PCR, sentinel node, meta-analysis

1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer se considera una enfermedad grave que puede afectar de manera considerable la calidad de vida de las personas, el número de muertes en el mundo, a causa de esta enfermedad para el año 2012 fue de 8,2 millones, incluyendo hombres y mujeres. Motivo por el cual se considera un problema de salud pública que requiere atención dirigida hacia la detección temprana y el tratamiento oportuno (1).

A nivel mundial el cáncer de seno ocupa un lugar preocupante en las estadísticas de incidencia y mortalidad; en 2012 se reportaron 1,67 millones de nuevos casos diagnosticados (tasa estandarizada por edad por 100.000 habitantes). En las mujeres el cáncer mamario es la principal causa de muerte en países en vía de desarrollo y la segunda en países desarrollados (324.000 y 198.000 muertes por año respectivamente); en los países en vía de desarrollo la mayor tasa de mortalidad está relacionada con la falta de estrategias para la detección precoz del problema (2).

La división celular es un proceso altamente controlado que se puede ver afectado por múltiples factores entre los que se pueden encontrar los ambientales, genéticos y bioquímicos. El crecimiento anormal de un tejido en el organismo da lugar al cáncer, una enfermedad multifactorial y con la capacidad para desarrollarse en cualquier tejido; consiste en la formación de tumores malignos conformados por células cuyas funciones se encuentran alteradas y presentan un crecimiento descontrolado (3).

Otra de las características de las células cancerígenas está relacionada con la pérdida de la capacidad de mantener los complejos de unión que las mantiene ancladas a un tejido, de manera que pueden desprenderse y diseminarse a otros tejidos u órganos circundantes, en los casos más avanzados de procesos metastásicos activos invaden estructuras. Una vez diseminado el cáncer su tratamiento es más complejo incluso puede ser incurable según el grado de diseminación y los órganos afectados, por tal motivo la metástasis constituye la principal causa de muerte por cáncer (3,4).

Teniendo en cuenta la anatomía de la glándula mamaria, los ganglios linfáticos por su vecindad y por ser una vía de eliminación de sustancias de desecho de las células de este tejido pueden ser la primera vía de diseminación de células cancerígenas. Por lo anterior, los ganglios linfáticos son el primer tejido blanco para el análisis de los procesos metastásicos en la glándula mamaria, siendo el ganglio centinela de vital importancia, denominado así por recibir el drenaje linfático proveniente del tumor primario (5).

El diagnóstico de los procesos neoplásicos y metastásicos que involucran la mama se realiza teniendo en cuenta los datos obtenidos mediante pruebas histopatológicas las cuales permiten analizar los cambios morfológicos de las células, por otro lado se encuentran los análisis de inmunohistoquímica los cuales evalúan la presencia de receptores presentes en las células cancerígenas, un aspecto importante a tener en cuenta en el diagnóstico es la extensión del tumor. Con el tiempo las pruebas diagnósticas han avanzado en la búsqueda de técnicas menos invasivas y con mayor eficiencia para emitir diagnósticos en menor tiempo (5).

En la actualidad se realizan trabajos para investigar el papel de diferentes moléculas involucradas en procesos como el cáncer mamario, la presencia de estas moléculas o su sobreexpresión puede servir de referencia para identificar un proceso patológico, así que son denominadas biomarcadores. Este tipo de moléculas se presentan como una alternativa para la identificación de procesos patológicos de manera temprana con el fin de realizar un diagnóstico oportuno y para ello se buscan técnicas que sean altamente sensibles y específicas en su detección (6,7). En los análisis de biología molecular la técnica RT-PCR, tiene un gran potencial en cuanto a la sensibilidad en la detección de biomarcadores relacionados con metástasis en nódulo linfático de pacientes con cáncer mamario, sin embargo se requieren estudios para determinar su valor pronóstico y diagnóstico (8).

La mamoglobina es una proteína expresada en el epitelio del tejido mamario, la sobreexpresión de esta proteína se relaciona con procesos cancerígenos de la mama, aunque no exclusivamente ya que se ha logrado identificar en otros tejidos como el endometrio, glándulas sudoríparas, glándulas salivales, para dar varios ejemplos, por medio de pruebas de inmunohistoquímica y de biología molecular (9).

Se han realizado numerosos estudios originales para validar la determinación de la mamoglobina como biomarcador de la enfermedad y estudiar su relación con procesos metastásicos de la mama. Los resultados de algunos de ellos indican que es factible utilizar la mamoglobina como biomarcador de metástasis en nódulo linfático. En esta vía Veys y col. (2009), Mansel y col. (2009) y Julian y col. (2008) refieren valores de sensibilidad que se encuentran alrededor del 87% y una especificidad aproximada del 94%; mientras que Viale y col. (2008) reporta una sensibilidad de 77,8% y el grupo de Berger y col. (2006) hallaron un valor de 68%. Teniendo en cuenta que los resultados tienen una tendencia a favorecer la mamoglobina como biomarcador, pero no son definitivos en este aspecto; en el presente trabajo se realizó revisión sistemática de la literatura y meta-análisis con el fin de agrupar los resultados de diferentes estudios. Para ello se emplearon métodos estadísticos que permitan comparar y dar una medida conjunta que permitiera definir si la sobreexpresión de mamoglobina puede actuar como biomarcador del desarrollo de metástasis en ganglios linfáticos de pacientes con cáncer mamario, se comparó la determinación de mamoglobina mediante la prueba

molecular RT-PCR, con las pruebas histopatológicas para el mismo tejido de cada paciente (10).

1.2 JUSTIFICACIÓN

Siendo el cáncer de mama la patología que causa mayor número de muertes en mujeres en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2) y teniendo en cuenta que para muchas mujeres el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas, lo que incrementa el riesgo de desarrollar metástasis, son de gran importancia los estudios que se realicen orientados a la determinación de biomarcadores que permitan identificar la diseminación del tumor. Existe un gran volumen de publicaciones científicas enfocadas en la detección de diferentes biomoléculas que pueden interpretarse como biomarcadores tanto de los procesos neoplásicos de la mama como de los metastásicos, entre estos biomarcadores se encuentra la mamoglobina. Es de gran importancia establecer el desempeño de la mamoglobina como biomarcador para discriminar los tejidos metastásicos, lo cual contribuye a establecer el pronóstico de la enfermedad y la respuesta a la terapia. Es pertinente realizar esta revisión sistemática y meta-análisis con el fin de evaluar la evidencia disponible, ya que se encuentra una amplia gama de estudios pero, los resultados son variables. Un análisis bien estructurado aporta información acerca de si la detección de mamoglobina, mediante técnicas moleculares, contribuye a mejorar la valoración del diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad. Ya que a medida que se identifican de forma temprana procesos metastásicos en el tejido mamario, con una alta sensibilidad y especificidad se puede mejorar la toma de decisiones acerca del tratamiento, lo cual repercute en la calidad de vida de las pacientes, contribuyendo probablemente a reducir la morbilidad y mortalidad causada por el cáncer de mama.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la capacidad de la detección de mamoglobina, mediante la técnica RT-PCR, para identificar metástasis en ganglios linfáticos de pacientes con cáncer mamario?

2 MARCO TEÓRICO

2.1 LA GLÁNDULA MAMARIA

Es importante conocer la conformación de la glándula mamaria para entender mejor el origen y la clasificación del cáncer de mama.

La glándula mamaria está ubicada en la cara anterior del tórax, en su parte posterior se encuentra relacionada con los músculos pectoral mayor y serrato mayor; se extiende desde el borde lateral del esternón hasta la línea axilar media y desde la segunda hasta la sexta costilla; la parte anterior de esta es de forma convexa, allí se albergan la areola y el pezón. La mama está conformada por tejido adiposo, epitelial y glandular. Su estructura se organiza en lóbulos, los cuales a su vez están divididos en lobulillos, que vienen a ser las unidades funcionales. Adicionalmente, contiene tejido denso, colagenoso y fibroso en la región interlobulillar. También posee estructuras a manera de racimos alrededor de pequeños conductos, denominados alveolos. Cada lóbulo posee un conducto excretor que se conecta con unos pequeños reservorios o senos lactíferos que terminan en un orificio en la punta del pezón (11,12).

La glándula mamaria está irrigada por ramas procedentes de las arterias mamaria interna, torácicas e intercostales. Diferentes hormonas están relacionadas con la fisiología de la mama entre las que se encuentran estrógenos, progesterona, insulina, cortisol, hormona del crecimiento, prolactina y tiroxina (11,12). Los receptores para dichas hormonas se evalúan mediante Inmunohistoquímica (IHQ) para determinar el perfil molecular de los tumores mamarios, cuya información es relevante para decidir el tipo de terapia que se aplicará al paciente. También se evalúa el estado del gen ERB2 que codifica para la proteína HER2, un importante regulador de la división celular.

Adicionalmente integran la mama conductos linfáticos conectados a ganglios ubicados en la axila. El drenaje linfático es realizado por dos grupos de vasos: superficiales y profundos; los primeros se encargan de drenar la piel de la mama salvo la areola y el pezón; los restantes drenan la secreción propia de la mama, la piel del pezón y la areola. La mayor parte de la linfa mamaria es drenada hacia los ganglios axilares y en menor proporción hacia los paraesternales. Los ganglios linfáticos axilares se dividen en 5 grupos a saber: anterior, posterior, lateral, central, apical o infraclavicular. Se destaca el grupo anterior por estar en contacto con una importante extensión de tejido mamario llamado cola axilar de Spence. El monitoreo de la vía linfática es muy importante en el manejo clínico del cáncer mamario ya que puede ser vía de escape para células tumorales; se considera ganglio centinela aquel ganglio o grupo de ganglios que presentan células provenientes del tumor primario y los ganglios secundarios son aquellos que llevan una línea de progresión de células tumorales a través de la vía linfática (5,13).

2.2 LESIONES DE LA MAMA

2.2.1 Lesiones Benignas

La glándula mamaria es un complejo sistema influenciado por múltiples factores que pueden afectar desde su desarrollo hasta su funcionamiento. Existen cuatro sistemas susceptibles de padecer algún daño (11).

- Mantenimiento de las membranas celulares
- Respiración aeróbica
- Síntesis de proteínas y enzimas estructurales
- Maquinaria genética y ciclo celular

Factores externos como traumatismos, exposición a agentes físicos, químicos e infecciosos e internos como reacciones inmunológicas, anomalías genéticas y metabólicas pueden afectar uno o varios de los sistemas mencionados causando algún daño en el tejido mamario (11).

Entre los mecanismos de reparación del tejido de la mama existe un proceso de regeneración en donde la sustitución del tejido lesionado se hace por células del mismo tipo, sin dejar huellas; mientras que en otros casos se repone con tejido conectivo (fibroso).

Las lesiones benignas se clasifican según la escala de Page y Dupont, la cual tiene en cuenta el riesgo para desarrollar carcinoma, y la morfología, de menor a mayor (14):

- Lesiones no proliferativas RR1
- Lesiones proliferativas sin atipias RR2
- Lesiones proliferativas con atipias RR3

Clínicamente suelen aparecer como lesiones nodulares firmes, móviles indoloras, y su tamaño generalmente es inferior a 3 cm, sin adhesión al epitelio superficial o profundo. Este tipo de lesiones predomina en mujeres jóvenes, pueden ser múltiples y bilaterales. Desde el punto de vista histológico las lesiones benignas se pueden clasificarse en (14):

- Fibroepiteliales: fibroadenoma, Adenofibrolipoma.
- Epiteliales: neoplasias papilares intraductales (papilomas), proliferaciones epiteliales benignas (adenosis), adenomas, cicatriz radial.
- Mioepiteliales: mioepiteliosis.
- Mesenquimales: tumores vasculares benignos, tumores de estirpe neural, lipoma, leiomioma, miofibroblastoma, tumor de células glandulares.
- De pezón: adenomas del pezón.

Algunas de las lesiones benignas de mama se describen a continuación.

Adenosis Esclerosante: se trata de una lesión fibroquística que ocurre en los lobulillos donde se presenta una hiperplasia epitelial y mioepitelial junto con una fibrosis del estroma. Puede confundirse con un carcinoma tubular, invasivo debido a la distorsión del patrón glandular (15).

Fibroadenoma: es un tumor benigno compuesto de tejido conectivo, fibroso. Se pueden palpar como una estructura con tejido diferente al adyacente propio del seno (como un balón) (12).

Macromastia: desarrollo excesivo de las mamas, puede ser juvenil o por causa del embarazo; por otra parte puede estar asociado a uno o múltiples fibroadenomas (11).

Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa: sobrecrecimiento benigno del estroma mamario con proliferación de tejido conectivo fibroso, con formación de múltiples espacios que simulan estructuras vasculares; presenta una fuerte influencia hormona (16).

Necrosis grasa: corresponde a una lesión inflamatoria benigna ocasionada por un trauma o cirugía. Lesión cerrada que puede presentar bordes fibrosos o calcificados (15).

2.2.2 Cáncer de Mama

El término cáncer se refiere a un conjunto de enfermedades en las cuales ocurre una proliferación descontrolada de células defectuosas. En lo referente al cáncer mamario puede ocurrir la formación de un tumor maligno en cualquiera de las estructuras que conforman la glándula mamaria, sin embargo son más frecuentes en conductos y lobulillos (17).

Existen factores de riesgo que pueden contribuir o inducir la formación de tumores malignos, también se sabe, que como para cualquier tipo de cáncer, el riesgo a desarrollar la enfermedad aumenta proporcionalmente con la edad de los individuos. Por otro lado, la presencia de algunos tipos de lesiones benignas, puede con el tiempo u otras circunstancias evolucionar a una lesión cancerígena. Otros factores son la existencia de antecedentes personales o familiares de cáncer de mama, el uso de terapia hormonal tardía post-menopausia, menarquia temprana o menopausia tardía y nuliparidad (17).

Existen diversas formas de cáncer entre ellas el carcinoma, el cual se origina en el tejido epitelial, y se denomina *in situ* cuando se limita a las células en las que se originó, generalmente se encuentra en estadios iniciales; y se reporta como invasivo o infiltrante cuando supera la capa celular de su origen. Por otro lado, los sarcomas son lesiones que se presentan en los tejidos conectivos pero, en seno son poco frecuentes (18).

El sistema TNM es un sistema de clasificación empleado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), el cual permite describir de manera sintetizada que tan avanzada está la lesión cancerosa. Así, este sistema considera y clasifica la extensión de la enfermedad, estima el pronóstico y aporta información para elegir la terapia (18).

T: significa tumor y se relaciona con las características del tumor primario.

N: nodo linfático, indica si hay presencia de metástasis o no en los nódulos linfáticos regionales.

M: se refiere a la presencia de metástasis a distancia.

La descripción de las diferentes características se relaciona a continuación (12):

La letra "T" indica el tamaño del tumor primario en centímetros y se reporta de la siguiente manera:

Tx: el tumor no puede medirse o evaluarse.

T0: no hay evidencia del tumor primario.

Tis: carcinoma in situ (no invasivo).

T1 a 4: para describir el tamaño del tumor o el nivel de invasión de las estructuras vecinas, siendo 4 el mayor grado.

La descripción de la característica "N" indica la presencia de ganglios linfáticos afectados y se interpreta como se relaciona a continuación:

Nx: no se puede medir si los ganglios linfáticos regionales están afectados.

N0: Ausencia de afección de los ganglios linfáticos regionales.

N1 a 3: Describe el tamaño, la localización y/o el número de ganglios linfáticos afectados, siendo 3 el mayor grado.

La característica "M" se relaciona con la presencia de metástasis así:

M0: Ausencia de metástasis a distancia.

M1: Presencia de metástasis a distancia.

El diagnóstico del cáncer mamario reúne un conjunto de elementos necesarios para la toma de decisiones y considera una clasificación por etapas (0, I, II, III, IV). La etapa 0 corresponde al carcinoma *in situ* y se califica como no invasor, las demás etapas van desde la más leve (Etapa I) hasta el estadio más avanzado (Etapa IV); Los parámetros TNM se correlacionan directamente con la etapa de la siguiente manera, tabla 1 (12,18):

Tabla 1. Asociación de las etapas del cáncer mamario con la clasificación TNM (12)

ESTADO	CLASIFICACIÓN		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1*	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	T1, T2, T3 o T4	N3	M0
IV	T1, T2, T3 o T4	N1, N2 o N3	M1

T1* Incluye microinvasión menor a 0,1 cm (Tmic)

2.2.3 Metástasis

Se define metástasis como la capacidad de las células cancerígenas de migrar del sitio donde se inició la lesión, se identifica como micrometástasis cuándo el área de diseminación es inferior a 0,2 mm o 200 células y macrometástasis cuándo los valores son superiores a estos de referencia. Esto ocurre cuando este tipo de células pierde el anclaje natural presente entre células o entre células y la matriz extracelular, el cual está mediado por proteínas tales como las cadherinas, las integrinas, entre otras moléculas especializadas en la estructuración de los complejos de unión. La presencia de mutaciones en los genes que codifican para estas proteínas puede alterarlas haciendo que pierdan su función (silenciarlas), lo que promueve que estas células abandonen su tejido original y se desplacen para crear nuevas colonias de células malignas en los tejidos adyacentes, los ganglios regionales o en otros órganos, principalmente a los pulmones, hígado o médula ósea (19).

Por su conformación y distribución, los ganglios linfáticos tienen gran importancia en la glándula mamaria, y el líquido que circula a través de ellos se denomina la linfa. Esta recoge los productos de desecho provenientes del líquido extracelular y

las células del sistema inmune, y los transporta hasta los ganglios, en este proceso se pueden acarrear células malignas. Si bien los ganglios están distribuidos alrededor de la mama, la mayoría se dirigen a la región axilar; el análisis de los ganglios linfáticos es de gran utilidad como factor pronóstico, se ha observado que al incrementar el número de ganglios involucrados disminuye la probabilidad de supervivencia del paciente (13,18).

Anatómicamente, el ganglio centinela es el primer ganglio regional en recibir fluido linfático procedente de la glándula mamaria; su análisis es fundamental para determinar el grado de diseminación del tumor ya que la presencia de células malignas en esta estructura es indicativo del desarrollo de metástasis; la presencia de metástasis en más de un nódulo linfático influye en la elección del tratamiento y su análisis también permite identificar la necesidad de proceder a una linfadenectomía axilar (5,20).

Otros análisis incluyen el uso de técnicas de biología celular y molecular, para definir el perfil genético y molecular de los tumores, lo cual es importante para un diagnóstico más acertado. Para ello la investigación en ciencias básicas médicas aporta bastante información, y en los últimos años se han identificado miles de moléculas, eventos y elementos que pueden ser útiles como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico de enfermedades.

El aumento de la proliferación de las células cancerosas se relaciona con desarreglos en el control de eventos tales como el ciclo celular, la muerte celular y la senescencia. La maquinaria celular funciona de manera sistemática y está altamente controlada con el fin de reparar o eliminar posibles daños que puedan dar lugar a la producción indiscriminada de células alteradas. Cuando los daños no son reparados se activan sistemas para eliminar las células disfuncionales mediante mecanismos de muerte celular o para mantener dichas células pero bloqueando su actividad proliferativa (21).

Es sabido que las células cancerosas se han transformado en células con una alta tasa de proliferación y baja tasa de muerte celular, con mecanismos de control y chequeo de dichas funciones alterados; es así como la evidencia de cambios en la estructura, la actividad metabólica y la función de las moléculas que intervienen en dichos procesos se constituye en la expresión de biomarcadores, que pueden revelar la presencia de la enfermedad, alteraciones o mutaciones relacionadas con el desarrollo de cáncer. Ejemplos de éstos pueden ser genes que como los proto-oncogenes, poseen una función regulatoria de procesos como el ciclo celular, pero que por mutaciones en su secuencia que conducen al aumento de su expresión favorecen el desarrollo del cáncer, y en este caso reciben el nombre de oncogenes. La caracterización de los oncogenes tiene una fuerte influencia sobre el pronóstico y la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer. En el grupo de investigación de Ciencias Básicas Médicas de la Universidad del Rosario, se ha estado trabajando

en la validación de la expresión del gen Mamoglobina como biomarcador de presencia de cáncer de mama (21).

Diferentes técnicas se emplean para el diagnóstico del cáncer mamario y el estudio de posibles metástasis (5):

- **Imagenología:** la mamografía es el estándar de oro para la detección de cáncer mamario, se trata de una técnica que emplea rayos X de baja dosis para tomar imágenes del seno, este debe ser comprimido entre dos placas para aplanar el tejido de la mama y obtener imágenes que permitan detectar la presencia de masas o tumores, se utiliza como prueba diagnóstica y de seguimiento, también se utiliza como prueba tamiz para las mujeres después de los 50 años (18). La ecografía confirma los hallazgos mamográficos y permite la evaluación de los ganglios linfáticos axilares y guiar la punción de la masa tumoral con el fin de tomar biopsias suficientes y adecuadas para el estudio patológico y en caso de los ganglios, detectar posibles alteraciones morfológicas sugestivas de procesos metastásicos en una paciente.
- **Histopatología:** la realización de estas técnicas requiere que se congele el tejido mamario o que se incruste en bloques de parafina para su conservación. Posteriormente se hacen cortes para montar láminas sobre las cuales se evalúa la presencia de los biomarcadores. en un área superior a 2mm. Se recurre al uso de técnicas de coloración como la Hematoxilina–Eosina, esta técnica permite observar en el microscopio óptico la morfología celular para evidenciar anomalías; y se combina con la inmunohistoquímica, esta última utiliza anticuerpos marcados para detectar la presencia de proteínas como por ejemplo la mamoglobina.
- **Biología Molecular:** la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y sus variaciones fueron desarrolladas con el fin de obtener una gran cantidad de copias de un fragmento de ácido nucleico de interés con el uso cebadores cuyo propósito es identificar y delimitar la región que se desea amplificar de una molécula blanco, que puede ser ADN o ARN, precursores de la proteína de interés.

PCR

La técnica fundamental es la PCR convencional, se realiza una reacción enzimática controlada que permite la obtención de millones de copias de un segmento de ADN, la reacción es catalizada por la enzima Taq polimerasa, una enzima proveniente de una bacteria termófila, capaz de soportar elevadas temperaturas; la especificidad de la reacción está dada por la utilización de un par de cebadores, estos son secuencias de oligonucleótidos con características específicas que permiten identificar y delimitar la región que se desea amplificar, se unen a la cadena de ADN por complementariedad. Se requiere diseñar un protocolo específico para cada estudio dependiendo de la secuencia a amplificar y las características de los cebadores seleccionados; la reacción se realiza en un número determinado de ciclos y cada ciclo consta de varias etapas, desnaturalización, anillamiento y extensión, este proceso ocurre en un equipo llamado termociclador, el cual se programa para llevar a cabo las variaciones de temperatura en los tiempos

requeridos por el protocolo establecido de forma particular. La forma de evidenciar los resultados de esta técnica es mediante la realización de una electroforesis en gel de agarosa luego de que se finaliza el protocolo de PCR (22).

Dependiendo del tipo de ácido nucleico usado como sustrato la técnica recibe diferentes nominaciones: si se emplea ADN, será una PCR, si en cambio se emplea la molécula de ADN complementario (ADNc) la cual se obtiene a partir del ARN mensajero (ARNm) se designa como PCR Transcripción Reversa (RT-PCR – Reverse Transcription-PCR). La técnica RT-PCR es una variante de la PCR, la cual sigue los mismos principios para la amplificación de la molécula, la variación consiste en que la molécula blanco es ARN, de modo que se requiere la acción de una enzima, la transcriptasa reversa para convertir la molécula de ARNm en ADNc, adicionalmente se requiere de un protocolo para la extracción de ARN a partir de una muestra biológica y otro para la obtención de ADNc, de esta manera posteriormente se procede a ejecutar el proceso de amplificación, en la actualidad existen paquetes comerciales que contienen los reactivos necesarios para el desarrollo de la técnica, algunos de los estudios incluidos en el presente trabajo hicieron uso de estos (23).

La evolución de la PCR es la PCR en tiempo real, también denominada PCR cuantitativa (qPCR) o qRT-PCR. Esta técnica incorpora un fluorocromo que permite detectar los productos amplificados en cada ciclo por medio de un dispositivo presente en los termocicladores, con capacidad para detectar la fluorescencia. Los resultados se pueden observar en un computador mediante un programa incorporado al termociclador. El momento en el que ocurre un incremento significativo de la fluorescencia se denomina ciclo umbral (Ct – Cycle threshold), este valor está relacionado directamente con la fluorescencia de base dada por la concentración inicial de la reacción blanco, en la cual no se incluyen primers. Esta técnica permite cuantificar la cantidad de producto obtenido y una de sus ventajas consiste en que requiere menos tiempo para su realización, dado que no requiere técnicas adicionales para conocer el producto (24).

Ensayo BLN

Prueba en nódulo linfático mamario (Breast lymph node assay – BLN assay) es un procedimiento empleado en algunos de los estudios incluidos en este trabajo, el cual fue aplicado a muestras de tejido de pacientes quienes presentaron cáncer de seno con el fin de detectar metástasis en nodo linfático con tamaño superior a 0,2 mm. El ensayo GeneSearch BLNA (Veridex LLC, WARREN, NJ, EE. UU.) emplea la técnica qRT-PCR para la detección de dos biomarcadores la mamoglogina y la CK19 en nódulo centinela de los pacientes mencionados, de manera que si se detectaba uno o los dos marcadores el resultado se consideraba positivo y se procedía al vaciamiento axilar. A pesar de que los resultados eran favorables para el procedimiento clínico, y de que fue aprobado por la Administración Federal de medicamentos (FDA) y de su uso frecuente en Europa, fue retirado del mercado por el bajo consumo de la prueba en Estados Unidos (25,26).

2.3 BIOMARCADORES

El término biomarcador se usa ampliamente en el ámbito clínico en relación con la salud; puede brindar información relevante para definir el estado de salud o enfermedad de un individuo; en 1998 un concepto fue propuesto por el grupo de trabajo en definiciones del instituto nacional de salud (NIH), el cual lo definió como una característica que puede ser medida objetivamente, como indicador de un proceso biológico normal, patológico o respuesta farmacológica a una intervención terapéutica (27). Por su parte, Arango (2012) realizó una revisión sobre este tema, allí propone que un biomarcador puede medir la interacción entre un sistema biológico y un agente que puede ser de diferentes tipos: biológico, físico, químico que puede hacer evidente un proceso normal o patológico que puede estar relacionado con el ambiente celular o con la expresión de moléculas (28).

Para establecer que una molécula cumple el rol de un biomarcador es necesario indagar acerca de su comportamiento biológico y genético. Lo anterior se puede indagar mediante la realización de estudios analíticos diseñados rigurosamente. Otro aspecto importante es establecer la sensibilidad y especificidad, valores predictivos positivo y negativo lograr su validación como biomarcador (28).

Los biomarcadores son ampliamente utilizados para identificar diferentes tipos de eventos en salud, entre ellos el cáncer. Los tumores de la mama además de presentar características morfológicas y citológicas particulares poseen un conjunto de moléculas, que podrían ser la clave para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Estudios encaminados a evaluar la utilidad y validez de la determinación de biomarcadores en cáncer, se desarrollan continuamente. La presencia o acción de un biomarcador puede aportar información acerca del curso de la enfermedad. Existen biomarcadores de diagnóstico y de pronóstico, estos se clasifican según el momento de aparición del biomarcador durante el desarrollo de la enfermedad y su nivel de expresión (29).

El tema central de esta revisión es la mamoglobina, debido a que se ha observado que determinar su presencia aporta información acerca del inicio y avance de procesos metastásicos. Sin embargo, una gran variedad de biomarcadores relacionados con cáncer mamario y metástasis se están estudiando en la actualidad, con el fin de crear pruebas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

2.3.1 Mamoglobina (MGB) como biomarcador de metástasis en nódulo linfático

La mamoglobina es una proteína de 10 KDa, que ha sido ampliamente estudiada como posible marcador biológico de lesiones malignas de glándula mamaria por estar relacionada con el crecimiento de su epitelio, se han descrito dos variantes de esta proteína MGB1 y MGB2; en 1996 Watson y Fleming lograron clonar el gen que la codifica, además de encontrar que su expresión se incrementaba 10 veces

cuando se comparaba con la expresión de esta proteína en tejido normal de la mama, la detección fue realizada mediante las técnicas RT-PCR y Northern blot (30). Huang Y, *et al* en el 2011 y Galvis *et al* en el 2013, utilizaron anticuerpos para determinar los niveles de dicha proteína en sangre, ambos estudios encontraron una mayor concentración de la proteína en sangre de pacientes con cáncer de mama cuando se comparó con muestras de sangre de individuos sin la enfermedad. Si bien no se considera una proteína muy específica por expresarse también en las glándulas salivales y el endometrio, continúan los estudios para la detección de esta molécula en ganglio linfático ya que se estableció que en dicho tejido se sobre expresa cuando existen procesos metastásicos (31–33). Al Joudi y colaboradores (2014) refieren que la detección de la mamoglobina puede ser más evidente en estados avanzados del cáncer y puede ser útil en la detección de células malignas ocultas, del mismo modo indican que esta molécula puede estar relacionada con la detección de recurrencias, por lo tanto se vuelve importante su monitoreo en nódulo linfático, la técnica empleada para su detección fue RT-PCR, la expresión de esta proteína puede ser significativa para el tratamiento y pronóstico del paciente (30).

2.3.2 Otros biomarcadores

Existen diferentes tipos de biomarcadores entre los que se encuentran los receptores hormonales, por ejemplo los receptores de estrógeno (ER) y de progesterona (PGR), cuya detección en forma rutinaria en el cáncer mamario es cotidiana, debido al papel que juegan en el desarrollo y crecimiento tumoral. Por otro lado, la continua exposición a los estrógenos, es un factor de riesgo y la evaluación de la presencia de sus receptores, en el tejido tumoral mamario tiene valor pronóstico y terapéutico (34).

Las proteínas BCRA1 y BCRA2 están relacionadas con la supresión de tumores, las alteraciones en esta proteína pueden impedir que cumpla su función reparando el ADN, por lo cual se incrementa la probabilidad de presentar variaciones genéticas que conduzcan al cáncer; Estas proteínas han sido relacionadas con cáncer mamario y ovárico. Por otra parte, Bcl-2 es un inhibidor de la apoptosis y se encuentra sobre expresado en las células mamarias malignas (29).

Otra proteína usada como biomarcador es Ki-67, la cual se expresa en todas las etapas del ciclo celular, excepto en G0. Otros ejemplos son: el factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF, el cual es un mitógeno activo importante en la vascularización del tumor; el antígeno carcinoembrionario (CEA) pertenece a una familia de proteínas fetales que pueden expresarse en algunos tumores de tipo epitelial; de la familia de las mucinas, glicoproteínas de alto peso molecular, la MUC1 ha sido relacionada con carcinoma ductal y lobular, esta tiene importancia clínica en la respuesta terapéutica y en el estudio de procesos metastásicos, pero no es específica ya que ha sido encontrada en cáncer de ovario y páncreas (34).

Otra molécula de gran utilidad para determinar el perfil molecular de los tumores de mama es el factor de crecimiento epidermal humano (HER2/neu o ErbB-2) el cual

es un oncogen, cuyo producto es una glicoproteína involucrada en la proliferación celular y en la comunicación intercelular, se encuentra sobre expresada en el cáncer mamario y su importancia clínica radica en que la sobreexpresión de esta proteína es indicador de mal pronóstico y se asocia con recurrencias (11).

También la glicoproteína de la enfermedad quística (GCDFP-15) que se expresa en los carcinoma de tipo ductal y lobular, ha sido evaluada como posible biomarcador, sin embargo no es específico ya que se puede encontrar en carcinomas de glándulas salivares y sudoríparas. GCDFP-15 y la mamoglobina se han descrito como biomarcadores para determinar la presencia de un proceso metastásico en glándula mamaria. Por su parte, GATA-3 es miembro de una familia de factores de transcripción relacionados con el destino y la diferenciación celular y tiene una estrecha relación con los tumores ER positivos por lo cual se ha descrito como biomarcador del cáncer de seno primario y según lo publicado por Huo y col. (2015) podría tener una mayor expresión que GCDFP-15 y mamoglobina en casos de cáncer primario y tumores triple negativo metastásicos (35).

En relación con el desarrollo de metástasis en nodo linfático, otros biomarcadores están en estudio, entre estos B305D, GABA-pi, B726 y CK19. La CK19 es una proteína de la familia de las citoqueratinas que se ha propuesto como factor predictivo del estado del nódulo linfático centinela teniendo en cuenta la concentración de la proteína en este tejido, también numerosos estudios determinan su presencia en conjunto con la mamoglobina, la cual se ha visto asociada al establecimiento de metástasis de cáncer de seno en nódulo centinela (36,37).

2.4 METAANÁLISIS

El metaanálisis es una metodología que reúne técnicas estadísticas para combinar los resultados presentados en diferentes estudios. Uno de los elementos que tiene en cuenta es la evaluación de la heterogeneidad del grupo de estudios incluidos en el análisis, relacionada con la variación del efecto que no es debido al azar, esta variabilidad puede presentarse entre los estudios o al interior de ellos y es importante evaluarla antes de proceder al metaanálisis. Se tienen dos modelos estadísticos para la combinación de los estudios: modelo de efectos fijos o el de efectos aleatorios. El método de efectos fijos asume la homogeneidad entre los estudios entendiendo que la variabilidad presente puede ocurrir por efecto del azar; para ello utiliza modelos como el de Mantel – Haenzel o Peto, en este caso el factor de ponderación está dado por la varianza al interior de los estudios (38,39).

En el modelo de efectos aleatorios se contempla la varianza presente al interior de los estudios, más la varianza entre ellos, evaluando así la dispersión de cada uno de estos sobre el tamaño del efecto. El peso que aporta cada estudio, es decir, el factor de ponderación en este modelo está dado por esos dos tipos de varianza, esto influye en la amplitud del intervalo de confianza haciendo que sea más amplio con respecto al modelo de efectos fijos; por su parte los intervalos de confianza brindan información sobre la significancia estadística del efecto del estudio y su

amplitud está relacionada con la precisión de manera que entre más estrecho sea el intervalo de confianza mayor precisión se tiene sobre la estimación del efecto; en este modelo se emplea el método de DerSimonian-Laird (38)

El desarrollo de metaanálisis es un proceso sistemático y estructurado que ha sido ampliamente utilizado principalmente en el ámbito de la investigación clínica, su uso para el análisis de pruebas diagnósticas es más reciente, adecuaciones en su estructura fueron necesarias así como la incorporación de otros conceptos estadísticos tales como la sensibilidad, especificidad, verosimilitud positiva y verosimilitud negativa, odds ratio (OR) diagnóstico y curva ROC, que permiten orientar la evaluación de este tipo de estudios para dirimir la controversia en cuanto a la diferencia de puntos de corte de una prueba, los cuales se pueden presentar al definir un resultado positivo o negativo(39).

La sensibilidad corresponde a la capacidad de la prueba para detectar a los pacientes que tienen la enfermedad o el evento en cuestión; la especificidad corresponde a la capacidad de detectar aquellos individuos que con resultado negativo se encuentran realmente sanos. Por su parte el verosimilitud positivase refiere al conjunto de resultados positivos de quienes padecen el evento; mientras que el verosimilitud negativaencierra los resultados negativos de los individuos sanos. Otro componente importante de este grupo de pruebas, es la obtención de una curva ROC, la cual permite evidenciar la distribución de los estudios así como la relación entre sensibilidad y especificidad, varía según lo hagan los puntos de corte de la prueba, de manera que la distribución de los estudios en el área de la curva da cuenta de la heterogeneidad; adicionalmente para este tipo de metaanálisis se acude a una curva ajustada que combina los resultados de los estudios, denominada curva ROC sumariada (sROC) (39).

El OR diagnóstico (dOR) es la medida de desempeño global que da el valor del metaanálisis ya que combina los valores estadísticos de la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, se ve afectado por los puntos de corte empleados para la prueba en cada estudio y es de utilidad para establecer el intervalo de confianza de la curva ROC; el cálculo del OR diagnóstico se realiza como se indica en el ejemplo de la tabla 5 (39).

Tabla 2. Cálculo del OR diagnóstico

Mujeres CA seno	Metástasis nodo linfático (+)	Metástasis nodo linfático (-)
Mam por RT-PCR (+)	Verdadero Positivo	Falso Positivo
Mam por RT-PCR (-)	Falso Negativo	Verdadero Negativo
$DOR = \frac{\frac{VP}{FN}}{\frac{FP}{VN}} \rightarrow DOR = \frac{VP * VN}{FP * FN}$		

Tanto el modelo de efectos fijos como el modelo de efectos aleatorios pretenden establecer la presencia de homogeneidad entre los tamaños del efecto presente en cada estudio, para ello se utiliza el estadístico Q el cual sigue la distribución X^2 de Pearson con $k-1$, donde k es el número de estudios ingresado al metaanálisis; el valor Q adicionalmente es insumo para el cálculo de la medida de inconsistencia o variabilidad (I^2), este último aporta mayor información que el índice Q, ya que informa sobre el grado de heterogeneidad del tamaño del efecto del metaanálisis (38,39).

La heterogeneidad en los metaanálisis es un factor a considerar con precaución, las fuentes de variación pueden relacionarse con el efecto umbral, presente cuando las técnicas empleadas exhiben diferentes valores de los índices de sensibilidad, especificidad, etc, debido a los límites establecidos para definir los resultados positivos y negativos de cada prueba; otros factores que pueden inducir variaciones en la estimaciones proceden de la selección de la población de estudio, presencia de comorbilidades, las técnicas empleadas para la detección del evento en estudio o diferencias en los protocolos realizados (40).

3 HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

La detección de la mamoglobina tiene una alta probabilidad de indicar la presencia de metástasis en nódulo linfático de pacientes con cáncer de seno medida mediante los índices de sensibilidad, especificidad, verosimilitud positiva y negativa, OR diagnóstico y curva ROC de la prueba RT-PCR.

3.2 Objetivo general

Evaluar la capacidad de la detección de mamoglobina empleando la técnica RT-PCR como biomarcador de metástasis en nodo linfático de pacientes con cáncer de seno.

3.3 Objetivos Específicos

Establecer la sensibilidad y especificidad de la detección de mamoglobina mediante RT-PCR como biomarcador para la identificación de metástasis en nódulo linfático de mujeres con cáncer de seno.

Establecer la verosimilitud positiva y negativa de la detección de mamoglobina mamoglobina como biomarcador para la identificación de metástasis en nódulo linfático de mujeres con cáncer de seno.

Determinar el rendimiento diagnóstico de la detección de mamoglobina mediante RT-PCR como biomarcador para la identificación de metástasis en nódulo linfático de mujeres con cáncer de seno.

4 METODOLOGÍA

En el presente trabajo se realizó una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis para evaluar la información disponible en cuanto al desempeño de la detección de mamoglobina mediante la técnica RT-PCR para identificar metástasis en nódulo linfático de pacientes con cáncer mamario. A continuación se detalla la metodología empleada para la búsqueda, selección, análisis metodológico y estadístico de los estudios relacionados con el tema propuesto.

4.1 Enfoque metodológico de la Investigación

Para el desarrollo de este trabajo se utilizó un enfoque cuantitativo

4.2 Tipo y diseño de estudio

Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis para lo cual se realizó una búsqueda estructurada en diferentes bases de datos con el fin de obtener la literatura disponible. Una vez fueron obtenidos los artículos de interés, se aplicaron los criterios para la selección de artículos, clasificación de la información y realización de los análisis estadísticos pertinentes.

4.3 Población

4.3.1 Población Diana

Individuos con cáncer de seno diagnosticados por histopatología.

4.3.2 Población Accesible

Individuos con cáncer de seno a quienes se les realizó biopsia de nódulo linfático.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

4.4.1 Criterios de inclusión

- Tipo de estudio: se incluyeron artículos de estudios observacionales tales como estudios de casos y controles, cohorte y transversales.
- Pacientes: individuos con cáncer de seno a quienes se les hizo histopatología en nódulos linfáticos para discriminar metástasis y adicionalmente se les determinó la presencia de mamoglobina en este mismo tejido mediante la técnica RT-PCR. Es indispensable que se indique aquellos pacientes que fueron positivos o negativos para metástasis en nódulo linfático por histopatología y de cada uno de estos grupos determinar los que tuvieron RT-PCR positiva o negativa para mamoglobina.
- Género: se incluyeron estudios realizados en mujeres y también en hombres cuando no se pudo discriminar la información de estos.
- Idioma: se eligieron artículos en los idiomas español, inglés o portugués.
- Tiempo: Enero de 1998 (año de publicación del artículo más antiguo en los resultados de la búsqueda en bases de datos) hasta octubre de 2016 (momento en que se realizó la búsqueda de la literatura).

4.4.2 Criterios de exclusión

- PDF: en los casos en los que no se pudo obtener el artículo completo para su análisis.
- Medidas: aquellos en los que no se midieron o informaron los resultados necesarios para el análisis, tales como la proporción de resultados positivos y negativos para mamoglobina mediante RT-PCR, según fueron clasificados por la prueba de referencia como positivos o negativos para metástasis en nódulo linfático.

4.5 Descripción de las variables

4.5.1 Variable dependiente

La variable dependiente en este estudio fue la presencia de metástasis

4.5.2 Variables independientes

Detección de mamoglobina, en la tabla 3 se relacionan las variables consideradas.

Tabla 3. Descripción de variables independientes

Variable	Descripción	Medición	Escala	Clasificación
Metástasis	Presencia o ausencia de metástasis	1. Si 2. No	Cualitativa	Categórica
Mamoglobina	Presencia o ausencia de mamoglobina	1. Si 2. No	Cualitativa	Categórica
Tipo de mamoglobina	Tipo de mamoglobina empleada para el análisis	0. No discriminado (MGB) 1. MGB1 2. MGB2 3. MGB1-MGB2	Cualitativa	Categórica
Tipo de nódulo	Tipo de nódulo analizado	1. SLN 2. ALN	Cualitativa	Categórica
Técnica	Tipo de técnica molecular empleado	RT-PCR qRT-PCR BLN assay	Cuantitativa	Continua

4.5.3 Variables independientes

Otras variables fueron recolectadas de cada uno de los estudios analizados, la tabla 4 permite observar la caracterización de dichas variables.

Tabla 4. Variables secundarias

Variable	Descripción	Medición	Escala	Clasificación
Tipo de estudio	Tipo estudio realizado	1. Analítico 2. Descriptivo	Cuantitativa	Categoría
Asignación aleatoria	Indica si los pacientes fueron asignados aleatoriamente al estudio	1. Si 2. No	Cualitativa	Categoría
Edad	Edad	Número de años	Cuantitativa	Continua

4.6 Técnicas de recolección de la información

4.6.1 Fuentes de información

Las fuentes de información fueron las bases de datos electrónicas mencionadas en la tabla 5 y el motor de búsqueda Google Scholar.

4.6.2 Proceso de obtención de la información

Estrategia de búsqueda de la literatura: se definieron los términos de búsqueda y las bases de datos (tabla 5), en las que se investigaron los artículos. La estrategia de búsqueda fue ajustada a cada base de datos, ya que no en todas se puede hacer la búsqueda exhaustiva, por lo que en algunos casos se recurrió tan solo a la palabra clave mamaglobina, por ser el término central de la revisión.

Tabla 5. Estrategia de búsqueda por base de datos

Estrategia búsqueda	Base de datos
Mamaglobin	Cochrane
Mamaglobin	Lilacs
Mamaglobin	Scielo
Mamaglobin	Hinary
mamaglobin AND (breast cancer OR breast neoplasm OR breast tumors) AND (immunologic techniques OR immunologic marker) AND (polymerase chain reaction OR breast molecular markers OR gene markers) AND (lymph node OR axillary lymph node)	Pubmed
mamaglobin AND (breast cancer OR breast neoplasm OR breast tumors) AND (immunological techniques OR immunological marker) AND (polymerase chain reaction OR breast molecular markers OR gene markers) AND (lymph node OR axillary lymph node)	Elsevier

mammaglobin AND (breast neoplasm) AND (immune techniques OR immune marker) AND (polymerase chain reaction OR breast molecular markers) AND (lymph node)	U. Rosario CRAI
in title OR abstract: mammaglobin AND ((breast neoplasm) AND (immunological marker) AND (polymerase chain reaction) AND (sentinel lymph node)) AND epidemiological studies	Google Scholar
'mammaglobin OR mammaglobin AND ('breast'/exp OR breast) AND ('neoplasm'/exp OR neoplasm) AND ihc AND RT-PCR AND ('lymph'/exp OR lymph) AND node AND [embase]/lim	Embase
Mammaglobin	ProQuest

Evaluación y extracción de los datos: Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, dos observadores (Milena Monsalve y Sandra Ramírez), recopilaron la información de los resultados de la búsqueda en las bases de datos según los términos ya mencionados, para determinar cuáles artículos serían sometidos a la revisión del texto completo. Los desacuerdos fueron discutidos por los observadores y resueltos por consenso.

Entre los datos recuperados de cada estudio se tuvieron en cuenta el tipo de estudio, la edad de las pacientes, el tamaño de la muestra empleado, la realización de técnicas histopatológicas, el análisis en nódulo centinela o nódulos axilares, el tipo de mamaglobina analizado (dado que existen dos variantes de esta proteína) el tipo de RT-PCR realizada, y el desempeño de la prueba.

4.6.3 Instrumento de recolección de información

A continuación, en la tabla 6 se presenta el formato empleado para la recolección de la información obtenida:

Tabla 6. Formato para recolección de la información

Variable/Estudio	A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.	H.	I.	J.
Estudio 1										
Estudio 2.										
...										
Estudio 18										

- A. Tipo de estudio: diseño metodológico del estudio
- B. Edad: Mediana de la edad de los pacientes incluidos en cada estudio
- C. Asignación al estudio: si se realizó asignación aleatoria de los pacientes
- D. Prueba de referencia: técnica gold estándar para estudios de cáncer de seno y metástasis en nódulo linfático

- E. Nódulo: tipo de nódulo empleado para el análisis
- F. Mamoglobina: tipo de mamoglobina empleado (MGB1-MGB2)
- G. Tipo de RT-PCR: realización de PCR cuantitativa o convencional
- H. Punto de corte PCR: valor umbral para el cual se considera positiva la PCR cuantitativa
- I. Tamaño producto: tamaño del producto obtenido para la PCR convencional
- J. Desempeño de la prueba: reporte de valores de sensibilidad, especificidad, verosimilitudes

4.6.4 Evaluación de la calidad de la información

La evaluación de la calidad de la información se realizó empleando la herramienta Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPE) desarrollada por la organización que lleva este nombre, se trata de una organización sin ánimo de lucro creada en España en 1998, por un grupo de clínicos, quienes se dieron a la tarea de crear un programa para la difusión de habilidades en lectura crítica de la información científica; declaran ser una organización independiente por lo cual no poseen conflictos de interés. El documento utilizado para este análisis se presenta en el anexo 1 (41).

4.6.5 Control de errores y sesgos

Se evaluaron los estudios hallados en varias de las bases de datos electrónicas mediante los términos de búsqueda de la información de interés, cuyas publicaciones provienen de diferentes lugares del mundo, también se empleó el motor de búsqueda Google Scholar, especializado en documentos académicos y científicos. El sesgo de publicación se evaluó por medio del Funnel Plot o gráfico de embudo y la homogeneidad entre los estudios por medio del Índice de Higgins (I^2).

4.6.6 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos - Metaanálisis

La información obtenida fue clasificada y empleada para el análisis e interpretación de resultados y se definió la existencia de heterogeneidad debida al diseño de los estudios, para lo cual se aplicó el índice de Higgins (I^2).

Este metaanálisis se realizó siguiendo el modelo de efectos aleatorios, teniendo en cuenta el método de DerSimonian-Laird, se utilizó para ponderar el tamaño del efecto dado por el evento en estudio en función de la precisión, esta última relacionada directamente con el tamaño de la muestra de cada estudio. Dado que no es posible calcular estas medidas cuando alguno de los valores de la tabla 2x2 es cero, el programa se encarga de realizar automáticamente la corrección añadiendo 0,5 a cada valor en el grupo de datos afectado.

El software empleado fue el metadisc 1.4, se trata de un software libre desarrollado para realización de metaanálisis de pruebas diagnósticas; presenta los estadísticos mencionados, necesarios para la interpretación del metaanálisis así como los gráficos de bosque de las medidas agrupadas de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, OR diagnóstico y la curva sROC y sus errores estándar e intervalos de

confianza del 95%, y se evaluó la heterogeneidad intra e interestudios observable en los gráficos de bosque (40).

Los análisis estadísticos parten de ciertos supuestos:

La media de los efectos de los estudios es cero por lo tanto se tiene el mismo efecto para todos ellos, no hay dispersión en los tamaños del efecto.

La dispersión presente está dada por el azar.

Sin embargo es necesario tener en cuenta que el verdadero efecto podría variar de estudio a estudio a causa de las variables consideradas en cada uno, o la forma de medición de estas mismas. Los estadísticos empleados para el análisis de efectos aleatorios vienen a resolver estos supuestos, así que el estadístico Q mide el tamaño del efecto entre los estudios y se distribuye como Chi-cuadrado, con $k-1$ números de libertad, donde k es el número de estudios menos 1; mientras que I^2 y τ^2 cuantifican la dispersión presente. Con el fin de explorar las posibles fuentes de variabilidad se realizó, adicionalmente, análisis de subgrupos empleando las variables nódulo, tipo de mamografía y técnica (42).

5 RESULTADOS

5.1 Resultados de la búsqueda de literatura

En la tabla 7 se describen las bases de datos consultadas, la cantidad de resultados por búsqueda y el número de artículos duplicados. En la tabla 8 se indica el tipo y el número de resultados descartados. La figura 1 se presenta el esquema de la selección de artículos.

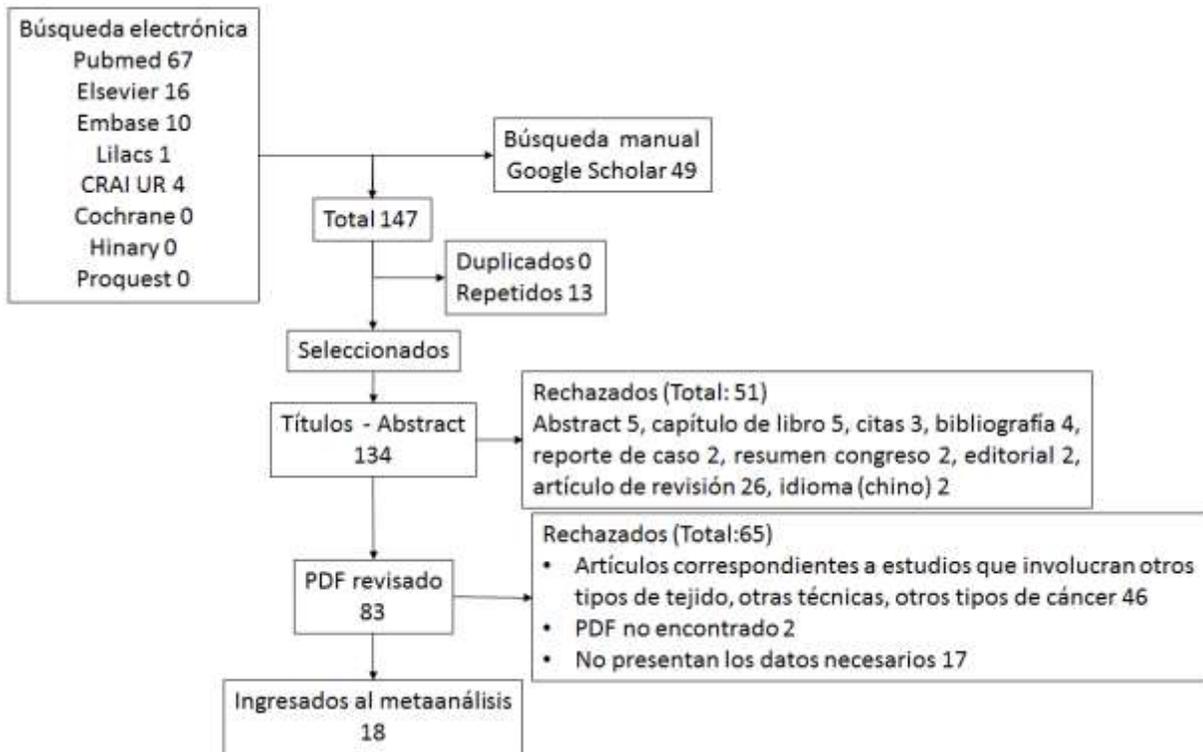
Tabla 7. Resumen resultados búsqueda en bases de datos

fecha búsqueda	base datos	No. Lista	Repetidos
16/10/2016	Cochrane	0	
16/10/2016	Lilacs	1	
16/10/2016	Hinary	0	
16/10/2016	Pubmed	67	-
16/10/2016	Elsevier	16	-
16/10/2016	U. Rosario CRAI	4	-
16/10/2016	Google Scholar	49	-
16/10/2016	Embase	10	
16/10/2016	ProQuest	0	
14/02/2016	Otros	1	
	Total	147	13

Tabla 8. Artículos excluidos

Tipo	Cantidad
Abstracts/Resúmenes	5
Cap. Libro/Libro	5
Citas	3
Bibliografía	4
Reporte de caso	2
Resumen congreso	2
Editorial	2
Artículos Revisión	26
Idioma: Chino	2
Total	51

Figura 1. Esquema de la búsqueda de literatura



Las referencias de los artículos incluidos en el presente estudio se relacionan a continuación: Referencias de los artículos incluidos: Ramadhani (2013) (25), Veys (2009) (43), Mansel (2009) (44), Martínez (2009) (26), Julian (2008) (45), Viale (2008) (46), Berger (2006) (47), Dell'Orto (2006) (48), Nissan (2006) (8), Brown (2006) (49), Backus (2005) (36), Morelle (2005) (10), Ouellette (2004) (23), Branagan (2002) (50), Marchetti (2001) (51), Manzotti (2001) (52), Kataoka (2000) (53), Aihara (1999) (54).

5.2 Estudios incluidos en el metaanálisis

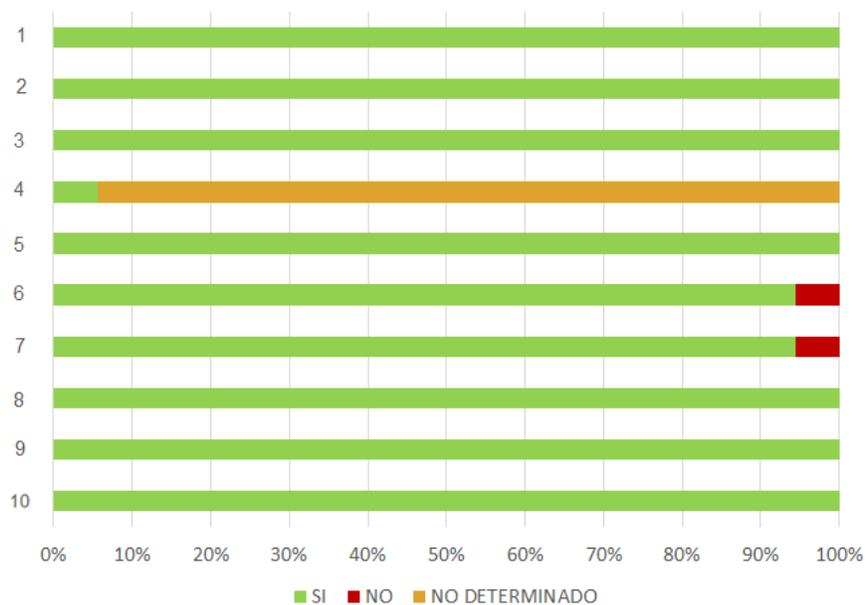
En total 18 artículos fueron incluidos para la realización del metaanálisis, de estos el 17 corresponden a artículos encontrados en la base de datos pubmed y 1 en Google Scholar. Con el fin de evidenciar los datos informados por los diferentes artículos se presenta el anexo 2, recolección de la información contenida en los artículos, siguiendo el formato indicado en la tabla 6. Tan solo el estudio de Julian (2008) indica la inclusión de pacientes masculinos, involucraron 5 hombres en su estudio, sin embargo no discriminan los resultados obtenidos por género.

5.3 Evaluación de la calidad de la información

La herramienta CASPE diseñada para la evaluación de los artículos de pruebas diagnósticas para el presente trabajo se presenta en la figura 2 con la ayuda de este documento se indagó sobre la siguiente información (41):

1. Comparación con una prueba de referencia
2. Espectro de pacientes incluido en la muestra
3. Adecuada descripción de la prueba
4. Evaluación “ciega” de los resultados
5. Independencia en la realización de la prueba patrón de oro
6. Posibilidad de calcular los cocientes de probabilidad
7. Precisión de los resultados
8. Reproducibilidad e interpretación de la prueba en el ámbito del escenario
9. Aceptación de la prueba
10. Modificación de la decisión sobre cómo actuar a partir de los resultados de la prueba

Figura 2 Evaluación de la calidad de los estudios

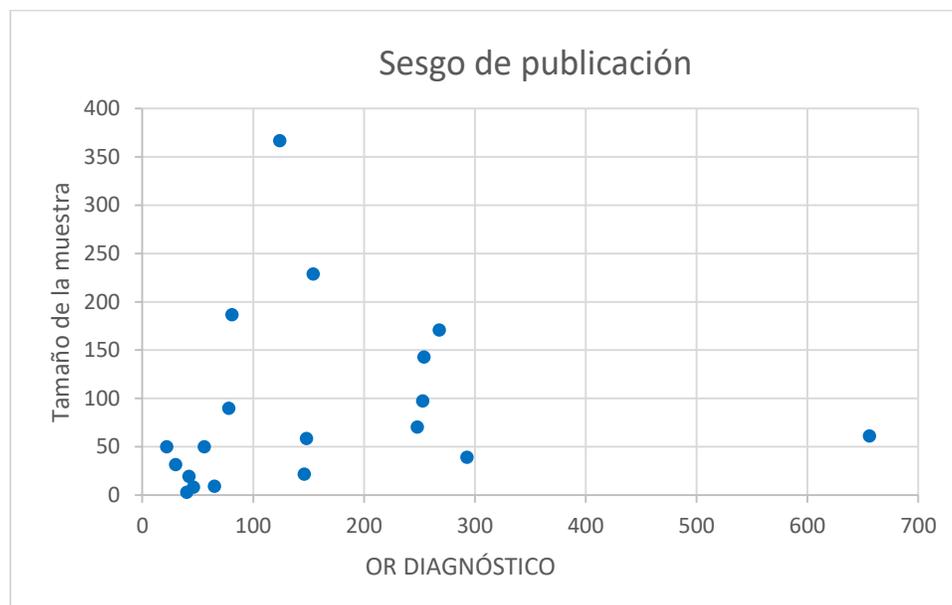


Los criterios de calidad aplicados para la evaluación de los artículos incluidos en este trabajo permitieron observar que de manera general la totalidad de los artículos incluidos cumple con la mayoría de los aspectos tenidos en cuenta por la herramienta CASPE para el análisis de los estudios de diagnóstico, salvo algunos criterios relacionados a continuación: la encuesta CASPE indaga sobre la evaluación ciega de los individuos en estudio, al respecto se observó que solamente el artículo de Mansel (2009) declara este hecho, en los demás se calificó como no determinado ya que no se hace claridad en este aspecto. Por otra parte en el estudio de Branagan (2002) tuvo que calcular los valores que componen la tabla de 2x2 con los datos que publicaron y a partir de allí se obtuvieron los cocientes de probabilidad de este estudio.

5.4 Sesgo de publicación

El Sesgo se evaluó mediante la gráfica de embudo, en vista de que existe una tendencia a divulgar las investigaciones que tienen resultados significativos, principalmente por parte de revistas indexadas, se requiere la observación de este aspecto; para este caso la construcción de la gráfica se hizo empleando los valores de OR diagnóstico contra el tamaño de la muestra (39). En la figura 3 se aprecia el diagrama correspondiente a los estudios evaluados, se observa una distribución de los datos en forma de embudo, por lo que se puede afirmar que no existió una tendencia hacia la publicación de los estudios con mejores resultados, los cuales estarían ubicados a la derecha de esta gráfica.

Figura 3. Sesgo de publicación – diagrama de embudo



5.5 Metaanálisis

Se empleó el programa Metadisc 1.4, con el fin de evaluar el desempeño de la detección de mamoglobina mediante RT-PCR en nódulo linfático de pacientes con cáncer de mama. Este programa permite evaluar las medidas conjuntas de sensibilidad, especificidad, valores de verosimilitud positiva y negativa, OR diagnóstico y curva sROC, los datos y gráficos se presentan en las figuras 4 a 9 respectivamente. Los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos fueron 79%, IC (76%-82%) y 91% IC (90%-92%) respectivamente y el valor de la curva sROC 93,6%, (SE=0,0147).

Figura 4 Medida conjunta de la sensibilidad en la detección de mamoglobina

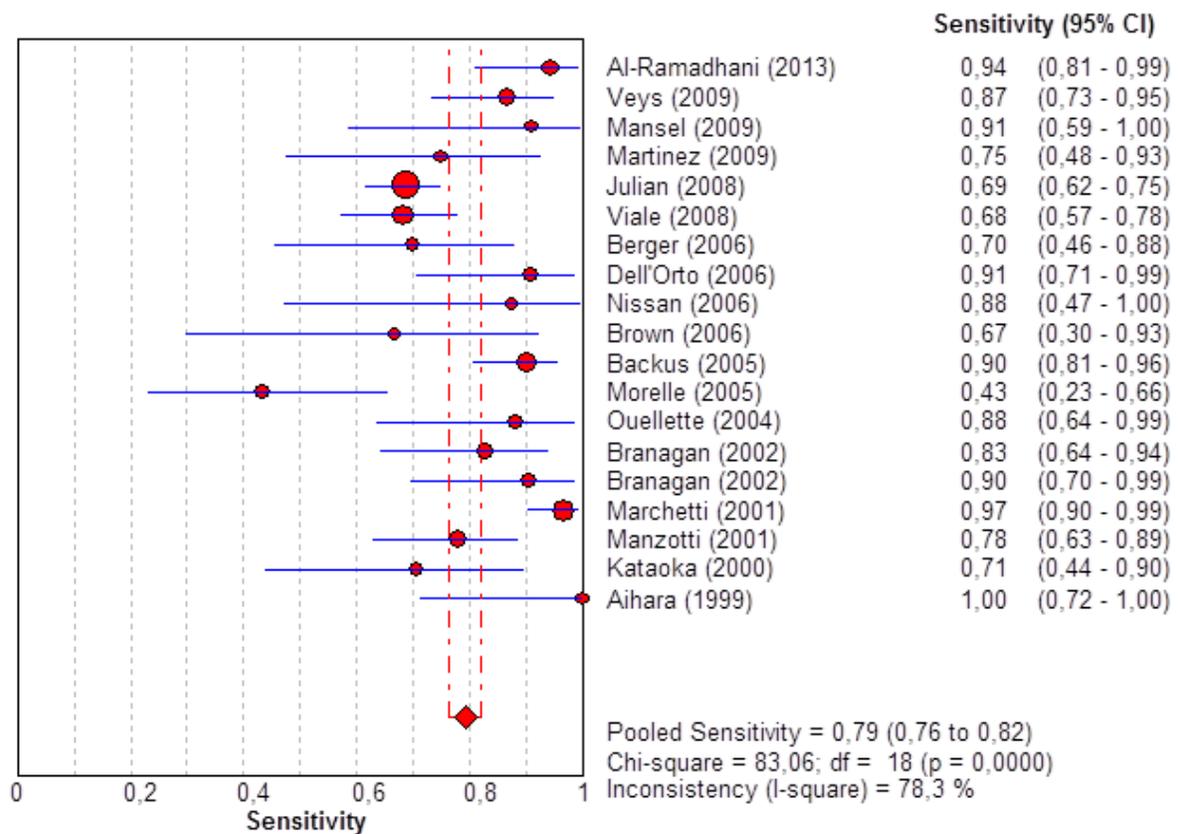


Figura 5. Medida conjunta de la especificidad en la detección de mamoglobina

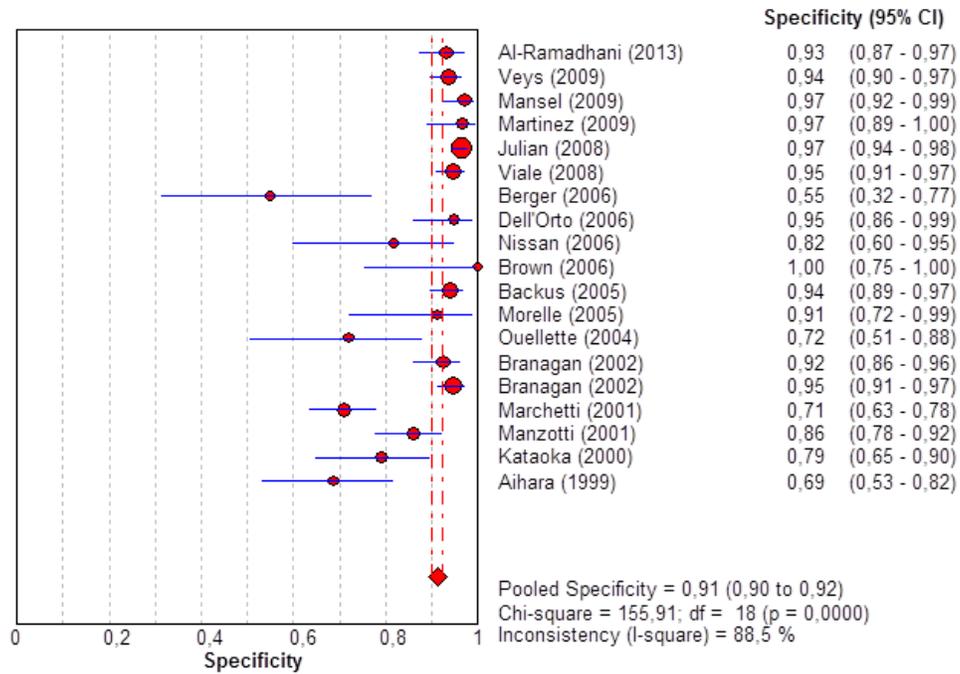


Figura 6. Medida conjunta de la razón de verosimilitud positiva para la detección de mamoglobina

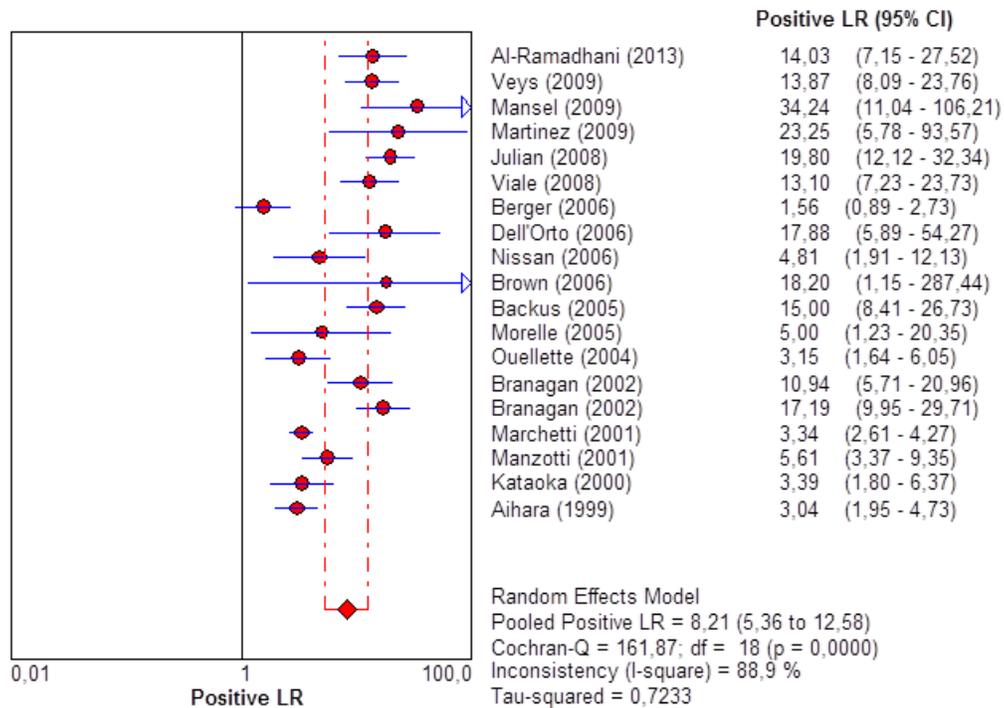


Figura 7. Medida conjunta de la razón de verosimilitud negativa para la detección de mamoglobina

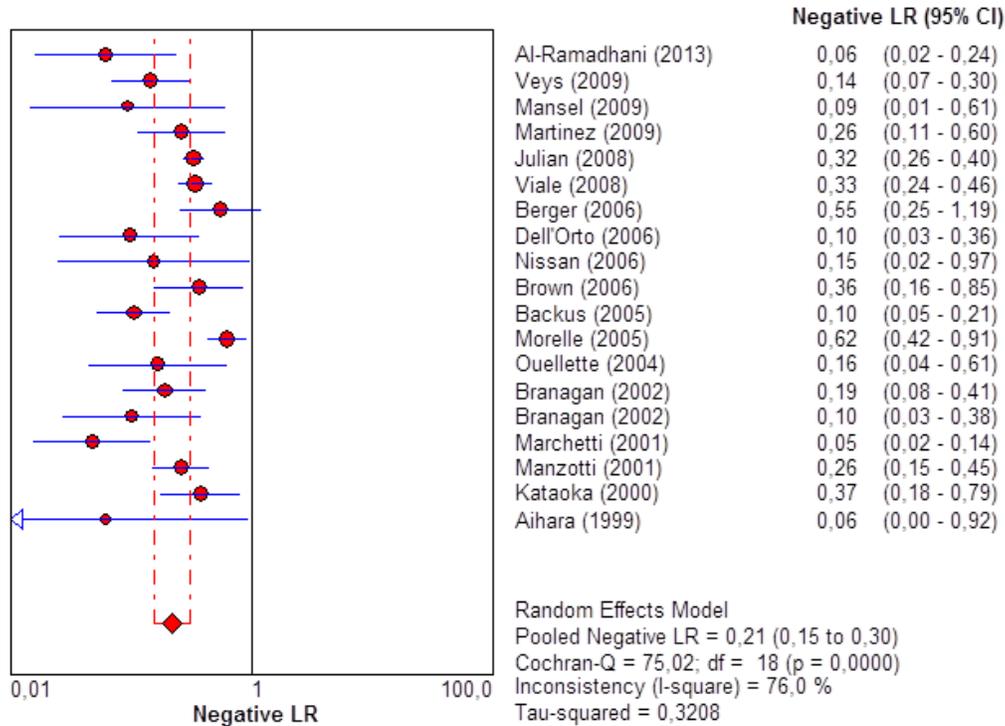


Figura 8. OR Diagnóstico para la detección de mamoglobina

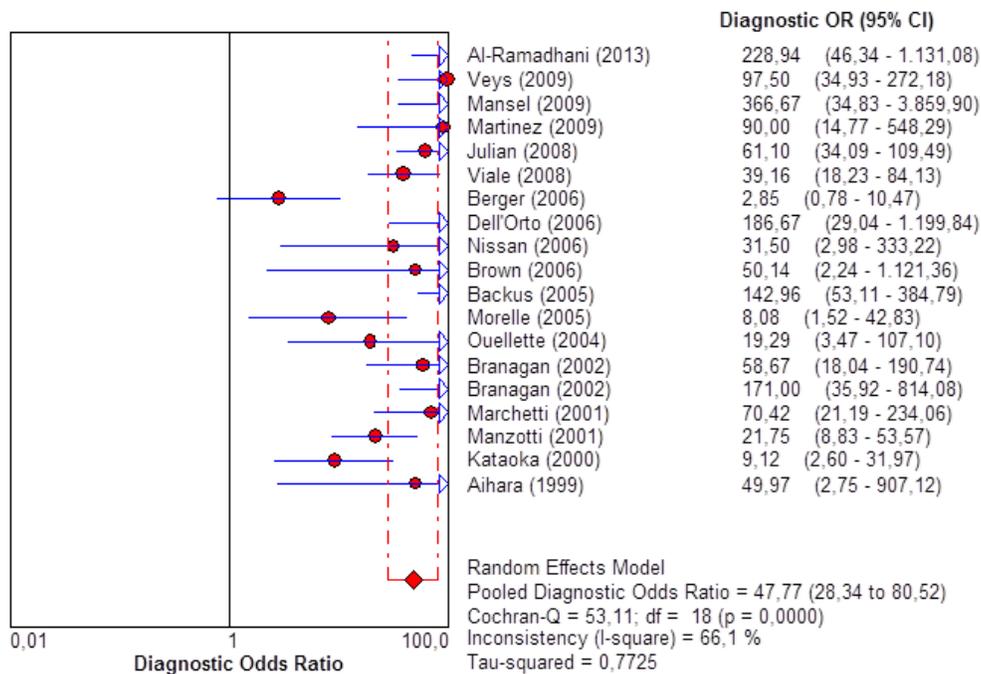
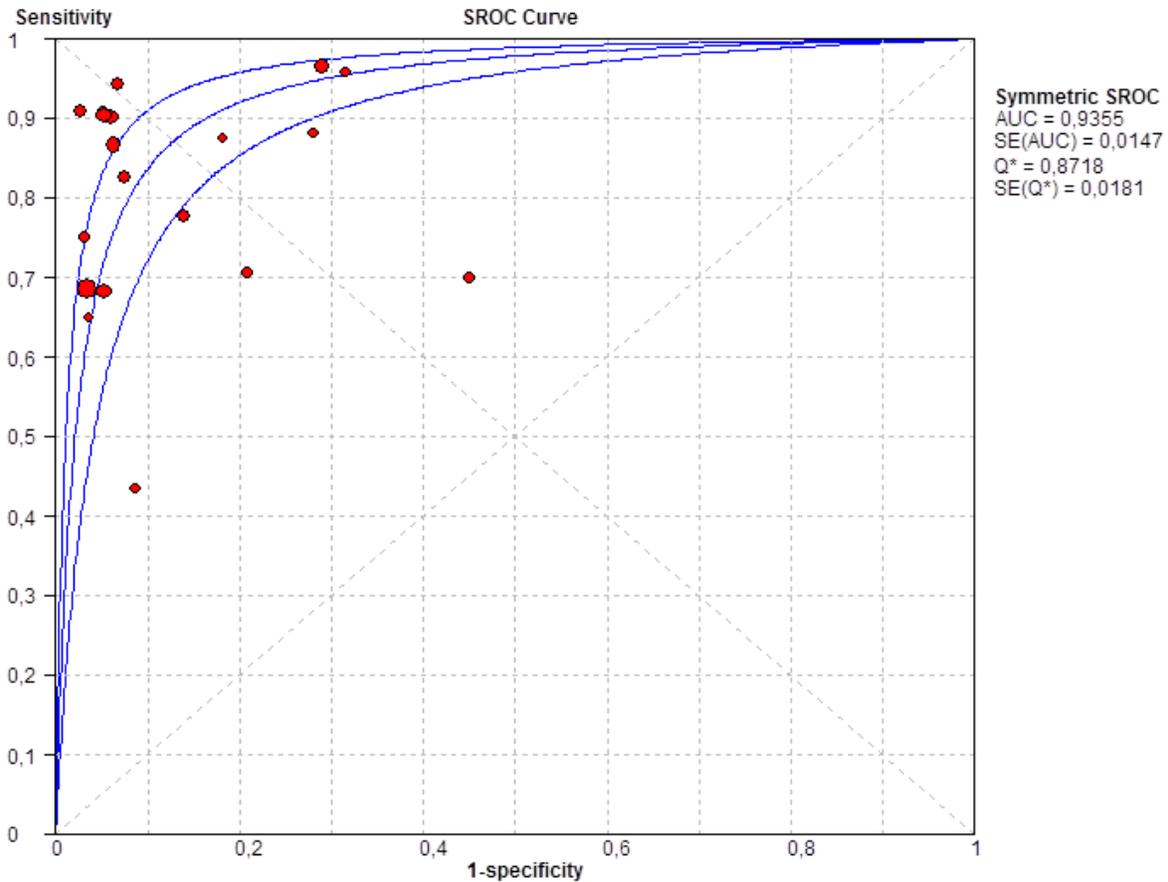


Figura 9. Curva sROC para la detección de mamoglobina



5.5.1 Análisis de subgrupos

Para la realización del análisis de subgrupos se tuvieron en cuenta las variables nódulo y tipo de mamoglobina. En el primer caso, la variable contempla el análisis realizado en nódulo centinela o en nódulo axilar; en cuanto al tipo de mamoglobina se observaron artículos en los cuales no se especificó el tipo de mamoglobina analizado (se denominó MGB), otros analizaron mamoglobina tipo1 (MGB1), otros emplearon mamaglobina tipo 2 (MGB2) otros realizaron análisis con los dos tipos de mamoglobina simultáneamente (MGB1-MGB2).

Análisis según el nódulo linfático estudiado

Teniendo en cuenta esta variable los resultados se dividieron en dos categorías, 13 estudios que realizaron análisis de nódulo centinela (SLN) y 6 de nódulo axilar (ALN). La tabla 9 muestra un resumen de los resultados obtenidos en esta sección del análisis.

Tabla 9. Resultados del análisis de subgrupos para la variable nódulo

Nódulo / Medida conjunta	SLN				ALN			
		IC	I ² (%)	p		IC	I ² (%)	p
Sensibilidad	78%	74%-81%	66,9	0,0003	84%	78%-89%	88,4	<0,0001
Especificidad	94%	92%-95%	74,1	<0,0001	83%	80%-87%	92,3	<0,0001
Verosimilitud positiva	10,41	6,99-15,49	77,1	<0,0001 Q=52,49 gl=12	4,46	2,22-8,94	88,2	<0,0001 Q=42,27 gl=5
Verosimilitud negativa	0,21	0,16-0,29	59,1	=0,0035 Q=29,35 gl=12	0,21	0,06-0,72	91,3	<0,0001 Q=57,58 gl=5
OR Diagnóstico	57,81	35,01-95,44	55,2	=0,0083 Q=26,79 gl=12	27,58	6,29-120,86	76,9%	0,0006 Q=21,63 gl=5
Curva sROC	AUC=0,9403 Q=0,8788 SE(Q)=0,0208				AUC=0,9081 Q=0,8400 SE(Q)=0,0515			

Análisis según el tipo de mamoglobina empleado

La variable mamoglobina, tiene dos variantes denominadas MGB1 y MGB2, sería interesante analizar qué probabilidad tiene cada tipo de mamoglobina para detectar metástasis en nódulo linfático de pacientes con cáncer mamario, mediante la técnica RT-PCR, sin embargo en 12 de los estudios analizados, los autores no reportaron la variante de mamoglobina que utilizaron por lo cual no es adecuado proceder a este análisis ya que se induciría un sesgo de selección.

Análisis según el tipo de técnica empleado

Se observaron algunas variaciones en la técnica empleada por lo cual se deseó analizar esta variable para explorar posibles fuentes de variación por esta causa. 8 de los trabajos analizados utilizaron RT-PCR cualitativa para la identificación de la mamoglobina, 5 realizaron RT-PCR en tiempo real o cuantitativa (qRT-PCR) y 5 autores decidieron investigar el ensayo BLN. En la tabla 10 se presentan los resultados de este análisis.

Tabla 10. Resultados del análisis de subgrupos para la técnica

Técnica / Medida conjunta	RT-PCR				qRT-PCR				Ensayo BLN			
		IC	I ² (%)	P		IC	I ² (%)	P		IC	I ² (%)	p
Sensibilidad	84%	79%-88%	81,1	<0,0001	87%	81%-92%	57,5	0,0517	72%	67%-77%	58,4	0,0476
Especificidad	85%	82%-87%	87,1	<0,0001	92%	89%-95%	83,4	0,0001	96%	94%-97%	0	0,4112
Verosimilitud positiva	5,15	3,38-7,85	80,7	<0,0001 Q=41,55 gl=8	9,25	2,74-31,18	91	<0,0001 Q=44,37 gl=4	16,86	12,59-22,57	0	0,5040 Q=3,33 gl=4
Verosimilitud negativa	0,19	0,09-0,40	84,1	<0,0001 Q=50,40 gl=8	0,18	0,07-0,45	80,1	0,0005 Q=20,15 gl=4	0,28	0,21-0,38	42,5	0,1383 Q=6,95 gl=4
OR Diagnóstico	31,18	16,05-60,54	45,6	0,0653 Q=14,70 gl=8	60,47	9,26-394,85	86	<0,0001 Q=28,62 gl=4	63,65	40,48-100,06	11,1	0,3428 Q=4,50 gl=4
Curva sROC	AUC= 0,9160 Q=0,8488 SE(Q)=0,0218				AUC=0,9368 Q=0,8734 SE(Q)=0,0568				AUC=0,9709 Q=0,9212 SE(Q)=0,0273			

6 DISCUSIÓN

Recolección de la información

El presente estudio es el primero en reunir evidencia que aporte información sobre estudios que permita evaluar la capacidad de la detección de mamoglobina, empleando la técnica RT-PCR, como biomarcador de metástasis en nodo linfático de pacientes con cáncer de seno.

Los términos de búsqueda empleados en esta revisión sistemática y metaanálisis se colocaron en las bases de datos más consultadas, tales como Pubmed, embase, entre otras; para tener en cuenta las publicaciones latinas se buscó en Lilacs y con el fin de verificar que no se encuentre duplicado este metaanálisis se consultó la base de datos de Cochrane; se tuvo en cuenta también la literatura no divulgada, por lo tanto se hizo una búsqueda amplia de las publicaciones. Los resultados de esta revisión abarcan publicaciones desde el año 1998 hasta octubre de 2016.

Con el fin de dar una amplia posibilidad de inclusión de publicaciones científicas en la presente revisión, se usaron varios términos que estuvieron acordes con la nomenclatura Mesh, se buscaron tanto en los títulos como en los abstract. Como resultado se encontraron 147 publicaciones, y después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se incluyeron 18 artículos en el metaanálisis.

Reunir los estudios que cumplan los criterios suficientes para plantear un metaanálisis es una tarea compleja; Liu y col. (2014) incluyeron 42 estudios (partiendo de 2243 estudios encontrados en Pubmed y Embase) para la molécula CEA y 10 para CA242, con el fin de evaluarlos como biomarcadores en cáncer colorrectal; Madeira y col. (2015) incluyeron 12 investigaciones (la búsqueda se hizo en las bases de datos MEDLINE, Embase, Cochrane, IBECs, BIOSIS, Web of Science, SCOPUS, Congress Abstracts, también en Google scholar y The British Library, en donde encontraron 111 estudios) la en un metaanálisis para evaluar la molécula mesotelina como biomarcador en el cáncer de ovario (55,56). Por lo que 18 artículos, que reúnen una serie de criterios y condiciones para evaluar la evidencia disponible, fue un número suficiente para hacer las comparaciones que llevaron a resolver la pregunta de investigación objeto de este estudio.

Sesgo de publicación

La agrupación de los datos en el gráfico de embudo no evidenció sesgo de publicación. Con respecto a los tamaños de muestra de los diferentes estudios, se pudo observar que algunos tuvieron tamaños de muestra pequeños, como por ejemplo los estudios de Brown (2006) y Nissan (2006), en donde evaluaron 13 y 28 sujetos respectivamente, por ejemplo, lo que indica que no hubo preferencias en este aspecto en las publicaciones. Por otra parte, excluyendo el valor del intervalo de confianza del OR diagnóstico obtenido por Berger (2006) (0,78 – 10,47), en los demás estudios se obtuvo valores positivos superiores a la unidad, luego el OR diagnóstico de los estudios relacionados en este metaanálisis fue significativo, de

manera, que todos estos artículos aportaron información determinante en el desempeño de la mamoglobina como biomarcador de metástasis en nódulo linfático de pacientes con cáncer mamario.

Heterogeneidad

Es frecuente encontrar una alta heterogeneidad en los metaanálisis producto del efecto de diferentes factores; como por ejemplo los parámetros que han regido la selección de los individuos y la falta de cegamiento. Ninguno de estos factores fue declarado en los estudios revisados, a excepción del trabajo de Mansel (2009) en donde se menciona la evaluación ciega de los individuos.

Por tratarse de estudios observacionales es frecuente que el muestreo sea por conveniencia o se recurra al análisis de muestras existentes que cumplen con ciertos criterios fundamentales para la investigación, por ejemplo la presencia de metástasis en nódulo centinela en pacientes con cáncer mamario. Sin embargo no se recurrió al establecimiento de criterios metodológicos estrictos, del mismo modo puede decirse que entre los diferentes estudios no hay unidad de criterios.

Se debe tener presente que los estudios incluidos en esta revisión poseen tamaños de muestra muy variables, lo cual pudo influir en los elevados valores de I^2 obtenidos en las medidas globales de este metaanálisis. El estudio con la muestra más pequeña fue Brown (2006), 22 individuos; los mayores tamaños de muestra los aportan los trabajos realizados por Julian (2008) y Viale (2008) con 656 y 293 sujetos de estudio respectivamente.

Un hecho claro que conduce a la heterogeneidad es la presencia de valores pequeños de las observaciones en la tabla de 2x2, cuando se trabajaron muestras grandes, lo cual ocurre debido a que el intervalo de confianza del OR diagnóstico es calculado con el inverso de las observaciones, por este motivo se obtuvieron intervalos tan amplios en este reporte.

Otro aspecto relacionado con la variabilidad es el valor umbral empleado para definir cuando una prueba es positiva o negativa, teniendo en cuenta los artículos que informaron el valor umbral empleado para la técnica qRT-PCR se tuvo un valor mínimo de 26 y un valor máximo de 31,7 ciclos, por lo cual se puede decir que no se observa una variación notable en este aspecto entre los estudios analizados. Se puede afirmar que la técnica PCR es una técnica robusta que maneja protocolos que pueden tener ligeras variaciones en sus condiciones, pero el resultado de la amplificación para una misma molécula no va a tener variaciones importantes. Por lo que, la alta variabilidad obtenida en las diferentes medidas para estos datos indica que los resultados se deben interpretar con cautela, sin embargo la evidencia en conjunto revela que el desempeño de la mamoglobina en la detección de metástasis en nódulo linfático de pacientes con cáncer mamario mediante la técnica RT-PCR tiene relevancia clínica. La medida global del efecto fue de 47,77 IC 95%: (28,34 – 80,52) indica que la mamoglobina como biomarcador tiene una alta capacidad

discriminatoria en pacientes que presentan metástasis en nodo linfático según los parámetros dispuestos.

Metaanálisis

El valor de la sensibilidad global fue de 79% con IC (76%-82%), si bien el valor de I^2 es del 78,3%, 11 de los estudios muestran una sensibilidad superior al 80% lo que indica la elevada capacidad de la mamoglobina para señalar la presencia de metástasis en nódulo linfático.

La especificidad global fue de 91%, IC (90%-92%), lo que significa que la prueba tiene una alta capacidad para discriminar a los individuos sanos, lo cual junto con la sensibilidad demuestra una alta capacidad de la prueba que detecta esta molécula para el propósito de esta revisión.

Estudios como el realizado por Madeira y col. (2015) en el cual reportaron valores de sensibilidad agrupada del 62% [IC (58%-66%); $I^2=94%$] y especificidad agrupada de 94% [IC (92%-95%); $I^2=79%$] (56), evidencian la tendencia a la variabilidad presente en este tipo de análisis, consistente con lo obtenido en la presente revisión.

Teniendo en cuenta los resultados para la verosimilitud positiva, se aprecia heterogeneidad en estos valores ya que el valor de verosimilitud positiva varía entre 1,56 y 34,24 valores obtenidos para Berger (2006) y para Mansel (2009) respectivamente, estos datos dan cuenta de la variabilidad, pero debe resaltarse que la totalidad de los estudios se encuentra a la derecha de la unidad indicando que la molécula de mamoglobina tiene la capacidad de detectar las metástasis que son verdaderamente positivas.

En el caso de la verosimilitud negativa, en el gráfico de bosque se puede observar que los estudios incluidos se encuentran a la izquierda de la unidad evidenciando que la mamoglobina tiene la suficiencia para detectar los nódulos linfáticos que están libres de metástasis.

Teniendo en cuenta la medida global (dOR), tan solo los resultados del estudio realizado por Berger (2006) contienen la unidad en su intervalo de confianza, por otro lado, se puede apreciar una alta heterogeneidad intra-estudios teniendo en cuenta la amplitud de los intervalos de confianza obtenidos. Se destaca la tendencia de los resultados a favorecer la discriminación de los individuos con metástasis en nodo linfático empleando la prueba de RT-PCR para la detección de mamoglobina.

Cuando se compara a los presentes resultados, con los de otros metaanálisis de biomarcadores, se puede decir que el valor de OR obtenido es significativo, con un IC que presenta un tamaño razonable. El grupo de Ruiz y col. (2010), quienes evaluaron la detección de la molécula PCA3 en el diagnóstico de cáncer de próstata obtuvieron un valor de OR diagnóstico global de 5, 59 [IC (3,96-7,89); $Q=57,30$;

$p < 0,0001$], por otra parte Madeira y col. (2015) reportaron un OR diagnóstico global de 38.92 [95% CI (17.82–84.99); $Q=41.2$, $p=0.0001$; $I^2=73.3\%$), estos resultados son similares a los obtenidos en el presente metaanálisis en cuanto a que su valor de OR es alto y estadísticamente significativo aunque el intervalo de confianza fue considerablemente amplio (56,57).

En cuanto a la curva sROC, en este estudio se obtuvo un área bajo la curva de 93,55%, la medida Q de esta gráfica permite interpretar la eficacia global de la prueba, en donde son representativos los valores superiores a 0,5. Adicionalmente el valor de Q obtenido fue de 0,8718, lo que está en concordancia con los demás índices obtenidos y corrobora la alta eficacia de la mamoglobina para la detección de metástasis en nodo linfático de pacientes con cáncer mamario, mediante la técnica RT-PCR.

Adicionalmente en este estudio se procedió a la evaluación de subgrupos para las variables nódulo linfático examinado y técnica empleada para el análisis. Los resultados de la variable nódulo, indicaron que la mamoglobina puede tener mayor probabilidad de detección de metástasis en nodo centinela, para ello se tuvieron en cuenta los siguientes datos:

- La sensibilidad de la determinación de mamoglobina en nódulo linfático de pacientes con cáncer mamario no evidenció diferencias representativas con respecto al análisis general salvo que el valor de I^2 entre los estudios es menor para aquellos que realizaron el análisis en nódulo centinela (55,2%) por lo tanto la variabilidad en este caso fue menor, la sensibilidad para este grupo fue de 78%, IC (74%-81%). En cuanto a la especificidad el comportamiento es similar ($I^2=74,1\%$) para el nódulo centinela, con un valor de especificidad de 94%, IC (92%-95%).
- Los valores de la verosimilitud positiva y negativa tampoco muestran un cambio evidente, sin embargo el valor de I^2 de la verosimilitud negativa fue menor en el nódulo centinela (59,1%).
- El OR diagnóstico y la curva ROC sumariada evidencian un mejor desempeño para el nódulo centinela con un valor de $dOR=57,81$ valor $p=0,0083$, $I^2=55,2$ y $AUC=0,9403$, $Q=0,8788$.

El nódulo centinela según estos datos es la muestra adecuada para la evaluación de mamoglobina con el fin de detectar metástasis en pacientes con cáncer mamario, este hallazgo se relaciona con el hecho de que el nódulo centinela es el que recibe el drenaje linfático desde el tumor primario, por lo tanto las células metastásicas tendrán mayor posibilidad de migrar por esta vía (5).

El análisis de subgrupos para las técnicas empleadas RT-PCR, qRT-PCR y ensayo BLN indicaron que esta última tiene mejor desempeño global ya que presenta valores superiores para la especificidad, dOR , y curva sROC, pero debe tenerse en cuenta que las tres técnicas poseen un desempeño global elevado que indica que pueden ser utilizadas indistintamente para el objetivo de este estudio.

Teniendo en cuenta la apreciación con respecto a las técnicas moleculares es necesario resaltar que éstas pueden tener variaciones en su protocolocuando se implementan en cada institución y el hecho de que se emplee un kit comercial, como el que se usó en algunos de los estudios analizados (BLN), reduce notablemente las variaciones que se pueden presentar entre laboratorios, lo cual se hizo evidente en los análisis para dicho ensayo.

En la actualidad la técnica de RT-PCR es ampliamente utilizada en biología molecular para la detección de diferentes biomoléculas, incluso se acepta como el estándar de oro para la detección de ácidos nucleicos obtenidos de diferentes tipos de muestras; los protocolos deben ser estandarizados para cada caso particular pero se puede decir que esta técnica presenta una alta sensibilidad y especificidad para su propósito (58). Aunque las técnicas analizadas evidencian un desempeño notable para la detección de metástasis en nódulo linfático se debe tener en cuenta que las pruebas estándar de oro para este evento siguen siendo la inmunohistoquímica y la histopatología (H&E).

Es pertinente resaltar el aporte que tiene la mamoglobina como biomarcador de metástasis en nódulo centinela, según lo que se demuestra en el presente trabajo. Los biomarcadores están siendo ampliamente investigados, por su relevancia para el diagnóstico temprano, pronóstico y toma de decisiones terapéuticas en patologías tan graves como el cáncer. Aunque, los estudios relacionados con biomarcadores, como se ha indicado, están sujetos a una alta variabilidad evidenciada en los gráficos de bosque, son de gran relevancia por la valiosa información que pueden aportar. Lo anterior se ratifica con lo obtenido en el presente trabajo y en otros, tales como el metaanálisis propuesto por Ruiz y Márquez (2010) quienes evaluaron la detección del producto del gen PCA3 mediante detección antigénica en muestras de orina, como biomarcador de la presencia de cáncer de próstata. Este grupo de investigadores reportan heterogeneidad en resultados globales de sensibilidad y especificidad del 63% y 74% respectivamente, reportaron un área bajo la curva de 0,73 (57).

Por su lado Liu Z y col. (2014) realizaron un metaanálisis para determinar la evidencia con respecto a la exactitud y precisión de las pruebas diagnósticas en cáncer colorrectal, reportaron la presencia de heterogeneidad, como fuentes potenciales de variabilidad y refieren la gravedad de la enfermedad, edad, sexo y en el contexto clínico hablan de la dosis, el momento o la duración del tratamiento (55).

En conjunto los metaanálisis dan cuenta de que la evidencia aportada en el análisis de biomarcadores es susceptible de presentar importantes variaciones que dificultan su interpretación clínica, pero se puede inferir que los aportes realizados por estos metaanálisis pueden brindar grandes avances que permitan dar una interpretación y orientación clínica según la función que desempeñe el biomarcador.

Teniendo en cuenta la validez de la detección de la mamoglobina apreciada a través de este estudio, un aporte fundamental de estos hallazgos en la práctica clínica es la posibilidad de obtener resultados con prontitud, con una alta sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis en nódulos linfáticos de pacientes con cáncer mamario. Algunos de los estudios analizados fueron hechos, en el mismo momento en que los pacientes se encontraban en cirugía, por lo que la detección de mamoglobina mediante RT-PCR brinda una herramienta de decisión para el especialista durante el procedimiento quirúrgico, ya que permite el análisis intraoperativo de los nódulos de manera que si los hallazgos son positivos se puede proceder al vaciamiento axilar o a la extracción de los posibles nódulos afectados. Lo anterior evita que el paciente tenga que ingresar posteriormente a otro procedimiento quirúrgico, con lo que esto implica en la preparación y recuperación, por lo que contribuye a mejorar el pronóstico de la enfermedad y a reducir los gastos que acarrea el procedimiento.

7 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los índices analizados, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, OR diagnóstico y curva sROC indicaron que la mamoglobina tiene una alta probabilidad de detectar metástasis en nodo linfático de pacientes con cáncer de mama al ser analizados mediante RT-PCR.

Los resultados presentados en este metaanálisis tienen un impacto clínico favorable para el tratamiento del paciente y el pronóstico de la enfermedad, sin embargo, es recomendable reunir nuevos estudios diseñados con rigor metodológico que permitan asegurar el control de posibles sesgos, es importante hacer notar que sigue presente la dificultad de reunir información que tenga alta homogeneidad ya que para un mismo biomarcador es posible emplear diferentes técnicas, se tienen los aspectos relativos a la genética, a la biología y a la clínica de los sujetos de estudio.

Datos adicionales pueden agruparse para corroborar que los datos presentados en este metaanálisis son consistentes y se puede determinar que la técnica presenta un alto desempeño para la evaluación motivo del estudio.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan. All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. IARC. 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Globocan. Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. 2015. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp#MORTALITY>
3. OMS Centro de prensa. Cáncer Nota descriptiva N°297 [Internet]. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
4. NIH -Instituto Nacional del Cancer, NIH - Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer Metastásico [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cancer-metastatico>
5. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014;47(1):22–32.
6. Martínez J, Martínez VM. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública CÁNCER DE MAMA Y CUELLO UTERINO Hernán Quijada Bonilla. Inst Nac salud [Internet]. 2016;2:1–39. Available from: http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos_SIVIGILA/PRO_Cancer_de_mama_y_cuello_uterino.pdf
7. World Health Organization. Biomarkers & Human Biomonitoring. *Train Heal Sect.* 2011;1–35.
8. Nissan A, Jager D, Roystacher M, Prus D, Peretz T, Eisenberg I, et al. Multimarker RT-PCR assay for the detection of minimal residual disease in sentinel lymph nodes of breast cancer patients. *Br J Cancer* [Internet]. 2006;94(5):681–5. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33644836536&partnerID=tZOtx3y1>
9. Huo L, Zhang J, Gilcrease MZ, Gong Y, Wu Y, Zhang H, et al. Gross cystic disease fluid protein-15 and mammaglobin A expression determined by immunohistochemistry is of limited utility in triple-negative breast cancer. *Histopathology.* 2013;62(2):267–74.
10. Morelle A. Detecção de Mamaglobina (hMAM) e antígeno carcinoembriônico (CEA) por RT-PCR em linfonodo, sangue periférico e medula óssea de mulheres submetidas a tratamento cirúrgico de câncer de mama. 2005.
11. Mora JF, Barajas ER, Conyer RT, Romo RC, León-May ME de, Pier EG, et al. Compendio de Anatomía Patológica de la Glándula Mamaria. 2002. 1-125 p.
12. Gomez N. Glándula Mamaria. TEMAS SELECTOS EN CIRUGÍA [Internet]. IntraMed; p. 1–14. Available from: http://www.intramed.net/sitios/librovirtual8/pdf/8_09.pdf
13. L. M. Vinagre Martínez. Anatomía Quirúrgica de la Mama. Guía Clínica Cirugía la Mama [Internet]. :26–37. Available from:

- http://www.aecirujanos.es/images/stories/recursos/publicaciones/publicados_aec/2015/capitulo1_guia_cirugia_mama.pdf
14. Aznar F, Cortadellas T, Xercavins J. Patología Benigna De La Mama li: Tumores Benignos De Mama. Fundamentos de Ginecología (SEGO) [Internet]. p. 483–92. Available from: http://www.obstetriciabolatti.com.ar/unc/ppt/39-Patologia_benigna_de_la_mama_II_Tumores_Benignos_de_la_mama.pdf
 15. Castro M, Cobos M, Sarquis F, Luna G, Miller B. Lesiones benignas de mama que pueden simular un carcinoma en estudios imagenológicos. Rev Argentina Radiol. 2011;75(1):27–32.
 16. Rubio P, Colmenarejo F, Hakim S, Franco L, Vicente I. Casos Clínicos Hiperplasia pseudoangiomatosa nodular gigante de la mama. 2014;79(3):187–92.
 17. Instituto Nacional de Cancerología. Preguntas y Respuestas Sobre Cáncer de Mama. Serie: Esperanza de vida No. 2. Producciones RSA, editor. Bogotá, D.C. Colombia; 2008.
 18. American Cancer Society. Cáncer de seno (mama) [Internet]. 2013. p. 1–152. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002284-pdf.pdf>
 19. Massagué J. Evolución y metástasis del cáncer. Sebbm [Internet]. 2009;160:22–5. Available from: http://www.irbbarcelona.org/files/File/2009_06_22_SEBBM.pdf
 20. Douglas-Jones AG, Woods V. Molecular assessment of sentinel lymph node in breast cancer management. Histopathology. 2009;55(1):107–13.
 21. María del Carmen Lagunas Cruz, Arturo Valle Mendiola, Isabel Soto Cruz. Ciclo celular: Mecanismos de regulación. Lab Oncol Mol Unidad Investig. 2014;2(Emplear técnicas cada vez más adecuadas para esta determinación es una necesidad clara, donde se espera obtener resultados de una manera rápida, eficiente, cuantitativa, objetiva y a bajos costos.):98–107.
 22. Tamay L, Ibarra C, Velasquillo C. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. Investig en Discapac [Internet]. 2013;2(2):70–8. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2013/ir132d.pdf>
 23. Ouellette RJ, Richard D, Maïcas E. RT-PCR for Mammaglobin Genes, MGB1 and MGB2, Identifies Breast Cancer Micrometastases in Sentinel Lymph Nodes. Am J Clin Pathol. 2004;121(5):637–43.
 24. Costa J. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real. 2015;299–305. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-reaccion-cadena-polimerasa-pcr-tiempo-13059826>
 25. Al-Ramadhani S, Sai-Giridhar P, George D, Gopinath P, Arkoumani E, Jader S, et al. Metasin-an intra-operative RT-qPCR assay to detect metastatic breast cancer in sentinel lymph nodes. Int J Mol Sci. 2013;14(7):12931–52.
 26. Martin Martinez MD, Veys I, Majjaj S, Lespagnard L, Schobbens JC, Rouas G, et al. Clinical validation of a molecular assay for intra-operative detection of

- metastases in breast sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;35(4):387–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2008.05.008>
27. Strimbu K, Tavel J a. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;5(6):463–6.
 28. Arango S. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana Biomarkers for the evaluation of human health risks. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2012;30(1):76–83.
 29. Abou-Eladab E, Faten S, Albahari S. Roles Biomarkers in Basic and Clinical Research for Breast Cancer Abstract. *Arch Cancer Res* [Internet]. 2015;3(4:32):1–18. Available from: <http://www.imedpub.com>
 30. Al Joudi FS. Human mammaglobin in breast cancer: a brief review of its clinical utility. *Indian J Med Res* [Internet]. 2014;139(5):675–85. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4140031&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 31. HUANG Y, ZHANG H, WANG J, SONG X, WANG G, GUAN Q, et al. Cloning expression, monoclonal antibody preparation and serologic study of mammaglobin in breast cancer. *Neoplasma* [Internet]. 2011;58(5):436–40. Available from: http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=2428&category_id=71&option=com_virtuemart&Itemid=1
 32. Galvis-Jiménez JM, Curtidor H, Patarroyo MA, Monterrey P, Ramírez-Clavijo SR. Mammaglobin peptide as a novel biomarker for breast cancer detection. *Cancer Biol Ther*. 2013;14(4):327–32.
 33. Gown AM, Fulton RS, Kandalaf PL. Markers of metastatic carcinoma of breast origin. *Histopathology*. 2016;68(1):86–95.
 34. Coronato S, Laguens GE, Spinelli OM, Di Girolamo W, Girolamo WDI. Marcadores tumorales en el cáncer de mama. *Medicina (B Aires)*. 2002;62:73–82.
 35. Huo L, Gong Y, Guo M, Gilcrease MZ, Wu Y, Zhang H, et al. GATA-Binding protein 3 enhances the utility of gross cystic disease fluid protein-15 and Mammaglobin a in triple-negative breast cancer by Immunohistochemistry. *Histopathology*. 2015;67(2):245–54.
 36. Backus J, Laughlin T, Wang Y, Belly R, White R, Baden J, et al. Identification and characterization of optimal gene expression markers for detection of breast cancer metastasis. *J Mol Diagn* [Internet]. 2005;7(3):327–36. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1867547&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 37. García B, Montse V, Román R, Rondón N, Carme P, Puig X. Expresión inmunohistoquímica de CK19 en variantes comunes del carcinoma de mama y en subtipos histológicos infrecuentes. *Rev española Patol*. 2015;48(2):67–74.
 38. Sánchez-Meca J, Marín Martínez F, Huedo Medina TB. Modelo de efectos fijos y modelo de efectos aleatorios [Fixed-effects and random-effects models]

- [Internet]. Revisiones Sistemáticas en Ciencias de la Vida. 2006. p. 189–204. Available from: <http://www.um.es/metaanalysis/pdf/5003.pdf>
39. Sousa M, Ribeiro AL. Revisión Sistemática y Metaanálisis de Estudios de Diagnóstico y Pronóstico: una Guía. Artículo de Revisión. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(3):235–45.
 40. Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2006;6:31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16836745> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1552081>
 41. Cabello J. 10 Preguntas Para Entender Un Artículo Sobre Diagnóstico. 2002;22–5. Available from: <http://www.redcaspe.org>
 42. Borenstein M, Hedges L, Rothstein H. Meta-Analysis Fixed effect vs . random effects. *Test* [Internet]. 2007;162. Available from: www.meta-analysis.com
 43. Veys I, Durbecq V, Majaj S, Schobbens JC, Noterman D, Sirtaine N, et al. Eighteen months clinical experience with the GeneSearch breast lymph node assay. *Am J Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;198(2):203–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.09.012>
 44. 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(3):595–600.
 45. Julian TB, Blumencranz P, Deck K, Whitworth P, Berry DA, Berry SM, et al. Novel intraoperative molecular test for sentinel lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3338–45.
 46. Viale G, Dell’Orto P, Biasi MO, Stufano V, De Brito Lima LN, Paganelli G, et al. Comparative evaluation of an extensive histopathologic examination and a real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction assay for mammaglobin and cytokeratin 19 on axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Ann Surg* [Internet]. 2008;247(1):136–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156933>
 47. Berger J, Mueller-Holzner E, Fiegl H, Marth C, Daxenbichler G. Evaluation of three mRNA markers for the detection of lymph node metastases. *Anticancer Res* [Internet]. 2006;26(5B):3855–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17094413>
 48. Dell’Orto P, Olivia Biasi M, Del Curto B, Zurrada S, Galimberti V, Viale G. Assessing the status of axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients by a real-time quantitative RT-PCR assay for mammaglobin 1 mRNA. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(2):185–90.
 49. Brown NM, Stenzel TT, Friedman PN, Henslee J, Huper G, Marks JR. Evaluation of expression based markers for the detection of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;97(1):41–7.
 50. Branagan G, Huges D, Crane-Robinson C, Perry PM. Detection of Micrometastases in Lymph Nodes of Patients With Prostate Cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2002;89:86–9. Available from:

- <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01615965>
51. Marchetti A, Buttitta F, Bertacca G, Zavaglia K, Bevilacqua G, Angelucci D, et al. mRNA markers of breast cancer nodal metastases: Comparison between mammaglobin and carcinoembryonic antigen in 248 patients. *J Pathol.* 2001;195(2):186–90.
 52. Manzotti M, Dell’Orto P, Maisonneuve P, Zurrida S, Mazzarol G, Viale G. Reverse transcription-polymerase chain reaction assay for multiple mRNA markers in the detection of breast cancer metastases in sentinel lymph nodes. *Int J cancer.* 2001;95(5):307–12.
 53. Kataoka A, Mori M, Sadanaga N, Ueo H, Tsuji K, Rai Y, et al. RT-PCR detection of breast cancer cells in sentinel lymph nodes. *IntJ Oncol.* 2000;16(1019–6439 SB–M):1147–52.
 54. Aihara T, Fujiwara Y, Ooka M, Sakita I, Tamaki Y, Monden M. Mammaglobin B as a novel marker for detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;58(2):137–40.
 55. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One.* 2014;9(8).
 56. Madeira K, Dondossola ER, de Farias BF, Simon CS, Alexandre MCM, Silva BR, et al. Mesothelin as a biomarker for ovarian carcinoma: A meta-analysis. *An Acad Bras Cienc.* 2016;88(2):923–32.
 57. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S. Evaluación del test PCA3 para el diagnóstico de cáncer de próstata: revisión sistemática y metanálisis. *Actas Urológicas Españolas [Internet].* 2010;34(4):346–55. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480610000719>
 58. Diagnosis BC, Issues C, Andrés L, Niño G, Garavito AÁ, Jaramillo CE. Cáncer de mama : HER2 / neu , métodos diagnósticos y consideraciones clínicas. *Rev Colomb Cancerol [Internet].* 2007;11(4):40–57. Available from: <http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2007> Vol 11(1)/rccv11n1a06.pdf

Anexo 1



PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica

preguntas para entender un artículo sobre diagnóstico

Comentarios generales

- Hay tres aspectos generales a tener en cuenta cuando se hace la lectura crítica de un artículo:

¿Son válidos sus resultados?

¿Cuáles son los resultados?

¿Son aplicables en tu medio?

- Las 10 preguntas de las próximas páginas están diseñadas para ayudarte a pensar sistemáticamente sobre estos aspectos. Las tres primeras preguntas son “de eliminación” y se pueden responder rápidamente. Sólo si la respuesta es “sí” en todas ellas, merece la pena continuar con las preguntas restantes.

Estas 10 preguntas están inspiradas en:

- Lijmer JC. Moll BW. Heisterkamp S et al. Empirical evidence of design related bias in studies of diagnostic tests. JAMA 1999;282:1061-1066.
- Richardson WS. Wilson MC. Guyatt GH. Cook DJ. Nishikawa J. Users' guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. JAMA. 1999; 281 (13): 1214-9.

El marco conceptual necesario para la interpretación y el uso de estos instrumentos puede encontrarse en la referencia de abajo o/y puede aprenderse en los talleres de CASPe:

Juan B Cabello por CASPe. Lectura crítica de la evidencia clínica. Barcelona: Elsevier; 2015. (ISBN 978-84-9022-447-2)

Esta plantilla debería citarse como:

Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Diagnóstico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.22-25.

A/ ¿Son válidos los resultados del estudio?
Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Existió una comparación con una prueba de referencia adecuada?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>¿Es correcto el patrón de oro? (no siempre se puede aplicar el mismo patrón de oro a todos los pacientes).</i>	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>
<p>2 ¿Incluyó la muestra un espectro adecuado de pacientes?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>¿Están adecuadamente descritos los pacientes y cómo se seleccionaron?</i>• <i>Casi cualquier prueba distingue entre sanos y gravemente enfermos.</i>	<p>SÍ <input type="checkbox"/></p> <p>NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/></p> <p>NO <input type="checkbox"/></p>

<p>3 ¿Existe una adecuada descripción de la prueba?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>¿Se define con claridad qué es un resultado positivo y qué es un resultado negativo?</i> • <i>¿Se especifica la reproducibilidad de la prueba (éste puede ser un punto clave en pruebas que dependen del observador como las técnicas de imagen)?</i> 	<p style="text-align: right;"> SÍ <input type="checkbox"/> NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> </p>
--	---

¿Merece la pena continuar?

Preguntas “de matiz”

<p>4 ¿Hubo evaluación “ciega” de los resultados?</p> <p><i>PISTA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>¿Las personas que interpretaron la prueba conocían los resultados del patrón de oro (y viceversa)?</i> 	<p style="text-align: right;"> SÍ <input type="checkbox"/> NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> </p>
<p>5 ¿La decisión de realizar el patrón de oro fue independiente del resultado de la prueba problema?</p> <p><i>PISTAS:</i></p> <p><i>Considerar si:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Se incluyeron preferentemente los resultados positivos en la prueba a evaluar.</i> • <i>Se utilizaron diferentes patrones de oro en los positivos y en los negativos</i> 	<p style="text-align: right;"> SÍ <input type="checkbox"/> NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> </p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6 ¿Se pueden calcular los Cocientes de Probabilidad (*Likelihood ratios*)?

PISTAS:

- *¿Se han tenido en cuenta los pacientes con resultado “no concluyentes”?*
- *¿Se pueden calcular los cocientes de probabilidad para distintos niveles de la prueba, si procede?*

Test +
Test -

	Enfermos	No enfermos
Test +	a=	b=
Test -	c=	d=

- Sensibilidad = $a/(a+c)$.
- Especificidad = $d/(b+d)$.
- LR+ = $\text{sens}/(1-\text{esp})$.
- LR- = $(1-\text{sens})/\text{esp}$.

7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?

PISTA:

- *Hay que buscar o calcular los intervalos de confianza de los cocientes de probabilidad.*

C/ ¿Son los resultados aplicables al escenario?

8 ¿Serán satisfactorios en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la prueba y su interpretación?

PISTA:

- *Considera si el ámbito de la prueba es demasiado diferente al del escenario*

SÍ
NO SE PUEDE SABER
NO

<p>9 ¿Es aceptable la prueba en este caso? PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Considera la disponibilidad de la prueba, los riesgos /molestias de la prueba y los costes</i> 	<p style="text-align: right;"> SÍ <input type="checkbox"/> NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> </p>
<p>10 ¿Modificarán los resultados de la prueba la decisión sobre cómo actuar? PISTAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Desde la perspectiva del escenario, si la actitud no va a cambiar, la prueba es (al menos) inútil.</i> • <i>Considera el umbral de acción y la probabilidad de enfermedad antes y después de la prueba.</i> 	<p style="text-align: right;"> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> </p>

Anexo 2

En este anexo se presenta la información recolectada de los artículos, también la tabla detallada del análisis de los estudios, datos presentados en hojas independientes, en el siguiente archivo: [..\Anexo2.xlsx](#)