

TESIS DOCTORAL  
UAB

VALORACIÓN DE LA TÉCNICA  
DE SNOLL EN LA EXÉRESIS  
DE MICROCALCIFICACIONES  
MAMARIAS MALIGNAS

ICIAR PASCUAL MIGUEL

2012

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**U. D. HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIES I PUJOL**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**Memoria presentada por la Licenciada Iciar Pascual Miguel para optar al grado de Doctora en Cirugía.**

**Directores de tesis:**

- **Dr. Joan-Francesc JULIÁN IBÁÑEZ, cirujano del Hospital Germans Trias i Pujol y profesor asociado de la Facultad de Medicina del HUGTIP de la UAB**
  
- **Profesor Jaume FERNÁNDEZ-LLAMAZARES RODRÍGUEZ, Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Trias i Pujol Catedrático de Cirugía. Departamento de Cirugía de la UAB**



Para mis padres,  
quienes me han educado en la curiosidad.  
Porque nunca han dudado de que lo conseguiría



## AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Joan-Francesc Julián** por su dirección en esta tesis, su constancia en las correcciones y su ánimo en el aprendizaje de la patología mamaria.

Al **Profesor Jaume Fernández-Llamazares**, co-director de tesis, jefe de Servicio, por su apoyo y su confianza.

Al **Dr. Antonio Mariscal**, ideólogo del presente estudio y sin cuyo trabajo previo éste no habría sido posible.

A la Dra. **Montse Solà**, por su asesoramiento estadístico, y todas las horas compartidas revisando estadística y contando cuentas.

A los compañeros de UPM, **Dra. Vizcaya, Dr. Navinés, Dra. Margelí, Dra. Cirauqui, Dra. Quiroga, Dr. Luna, Dra. Castellá, Dra. Fullana, Dra. Ballester, Srta. Geni, Srta. Yolanda**, por aceptarme rápidamente y permitir que la risa haga el trabajo diario mucho más agradable.

A los, ahora compañeros pero siempre maestros, **Dra. Piñol, Dr. Alatrúé, Dr. Sastre, Dr. Salas, Dr. Alberó, Dr. Camps, Dr. Oller, Dra. Torres, Dr. Troya, Dr. Moreno**, por su paciencia desde hace mucho tiempo, y que dure....

Al **Dr. Pacha**, por todos estos años compartiendo fatigas, por su amistad y su sorprendente sentido común.

A todos los residentes, aquellos que fueron compañeros de residencia y aquellos a los que ahora tengo el placer de educar, por obligarme a seguir estudiando, por su paciencia y por su amistad. Y sobre todo por confiar en mí en los momentos difíciles.

Y por último y no menos importante a las **Srtas. Diplomadas y auxiliares**, a todas ellas, sin nombrarlas a todas por no olvidar a ninguna, por su confianza, su paciencia y su cariño; por que aunque “rapidito que nos vamos a las tres” siempre están ahí.

.....Gracias a todos. Deseo que este trabajo esté a la altura de todo lo que me habéis enseñado entre todos.



**ÍNDICE**

---

---

INTRODUCCIÓN.....	pág.13
1.1. Epidemiología del cáncer de mama.....	pág.16
1.2. Factores de riesgo del cáncer de mama. Etiología.....	pág.17
1.3. Clínica.....	pág.21
1.3.1. Síntomas iniciales.....	pág.21
1.3.1.1.Nódulo palpable.....	pág.21
1.3.1.2.Telorrea.....	pág.21
1.3.1.3.Dolor mamario.....	pág.21
1.3.1.4.Alteraciones del contorno mamario.....	pág.21
1.3.1.5.Alteraciones del pezón.....	pág.21
1.3.2. Formas específicas de presentación.....	pág.22
1.3.2.1. Enfermedad de Paget de la mama.....	pág.22
1.3.2.2. Carcinoma inflamatorio de la mama.....	pág.23
1.4. Factores pronósticos del cáncer de mama.....	pág.24
1.4.1. Afectación ganglionar. ....	pág.24
1.4.2. Tamaño tumoral.....	pág.24
1.4.3. Tipo histológico.....	pág.25
1.4.4. Diferenciación histológica.....	pág.29
1.4.5. Expresión de receptores hormonales.....	pág.30
1.4.6. Localización del tumor.....	pág.31
1.4.7. Angiogénesis. ....	pág.31
1.4.8. Ploidía.....	pág.31
1.4.9. Índice de proliferación ....	pág.32
1.4.10. Índice de apoptosis. ....	pág.32
1.4.11. Expresión de receptores de factores de crecimiento epidérmico.....	pág.32
1.4.12. Expresión de enzimas proteolíticas de la matriz extracelular.....	pág.33
1.4.13. Moléculas de adhesión.....	pág.33
1.4.14. Reguladores del ciclo celular.....	pág.33

1.4.15. Oncogenes.....	pág.34
1.5. Índices pronóstico.....	pág.35
1.5.1. Índice pronóstico de Nottingham.....	pág.35
1.5.2. Índice pronóstico de Van Nuys.....	pág.35
1.6. Estadificación TNM.....	pág.37
1.7. Formas de presentación clínico-radiológica del cáncer de mama.....	pág.42
1.8. Correlación clínico-histológica las microcalcificaciones mamarias. ...	pág.49
1.9. Localización preoperatoria de lesiones no palpables de mama.....	pág.51
1.9.1. Métodos de localización.....	pág.51
1.9.1.1.Localización manual o geométrica.....	pág.51
1.9.1.2.Localización mediante compresor fenestrado.....	pág.52
1.9.1.3.Localización mediante estereotaxia.....	pág.52
1.9.1.4.Localización mediante ecografía.....	pág.54
1.9.1.5.Localización mediante TAC o RMN.....	pág.55
1.9.2. Métodos de marcaje.....	pág.56
1.9.2.1.Colorantes.....	pág.56
1.9.2.2.Guía metálica.....	pág.57
1.9.2.3.Localización radiodirigida (ROLL).....	pág.62
1.10. Tratamiento conservador del cáncer de mama y biopsia de ganglio centinela (BGC).SNOLL.....	pág.65
2. ESTUDIO PILOTO.....	pág.77
2.1. Hipótesis del estudio piloto.....	pág.79
2.2. Objetivo del estudio piloto.....	pág.79
2.3. Población y métodos del estudio piloto. ....	pág.80
2.3.1. Población muestral del estudio.....	pág.80
2.3.2. Criterios de inclusión y de exclusión.....	pág.80
2.3.3. Consideraciones éticas.....	pág.81
2.3.4. Técnica de localización mediante guía metálica.....	pág.81
2.3.5. Técnica de localización radiodirigida.....	pág.81

2.3.6. Localización del ganglio centinela.....	pág.82
2.3.7. Técnica quirúrgica. ....	pág.82
2.3.8. Radiología de la pieza quirúrgica.....	pág.83
2.3.9. Estudio estadístico. ....	pág.83
2.4. Resultados del estudio piloto.....	pág.84
2.4.1. Análisis comparativo entre ambas técnicas de cada variable.....	pág.88
2.4.1.1.Resultados clínicos.....	pág.88
2.4.1.2.Resultados radiológicos.....	pág.89
2.4.1.3.Resultados quirúrgicos.....	pág.89
2.4.1.4.Resultados histológicos.....	pág.90
2.5. Discusión del estudio piloto.....	pág.92
3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DE TRABAJO.....	pág.97
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	pág.101
5. OBJETIVOS DE TRABAJO.....	pág.106
5.1. Objetivo principal.....	pág.107
5.2. Objetivos secundarios.....	pág.107
6. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	pág.112
6.1. Población muestral del estudio.....	pág.112
6.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	pág.112
6.3. Consideraciones éticas.....	pág.113
6.4. Técnica de localización radiodirigida. ROLL.....	pág.113
6.5. Técnica de localización del ganglio centinela.....	pág.113
6.6. Técnica quirúrgica.....	pág.114
6.7. Radiografía de la pieza quirúrgica.....	pág.115
6.8. Estudio estadístico.....	pág.115

7. RESULTADOS.....	pág.119
7.1. Análisis descriptivo de cada variable.....	pág.120
7.1.1. Resultados preoperatorios.....	pág.120
7.1.1.1.Clínicos.....	pág.120
7.1.1.2.Resultados radiológicos.....	pág.126
7.1.2. Resultados quirúrgicos.....	pág. 138
7.1.3. Resultados histológicos.....	pág.141
7.2. Análisis comparativo entre diferentes variables.....	pág.159
7.3. Análisis comparativo con el grupo de guía metálica y con la literatura.....	pág.183
8. DISCUSIÓN.....	pág.186
9. CONCLUSIONES.....	pág.201
10. BIBLIOGRAFÍA.....	pág.205
11. ÍNDICE DE TABLAS.....	pág.221
12. ÍNDICE DE IMÁGENES.....	pág.227
13. ABREVIATURAS.....	pág.231



## 1.-INTRODUCCIÓN

---

---



El cáncer de mama es una patología con alta incidencia y prevalencia y la primera causa de muerte de las mujeres en los países industrializados.

Es uno de los tumores de los que se conocen datos desde las épocas más antiguas. La descripción más antigua consta en el Antiguo Egipto, entre el 3000 y el 2500 a. C. El papiro Edwin Smith <sup>(1)</sup> describe 8 casos de tumores que fueron tratados con cauterización mediante una herramienta que denominan “la horquilla de fuego”, y la explica como una enfermedad sin tratamiento. Posteriormente Hipócrates evitó el tratamiento quirúrgico de estas lesiones, ya que las consideraba de origen sistémico y de pronóstico infausto en cualquier caso. Para Galeno la enfermedad era un coágulo de bilis negra que precisaba tratamiento quirúrgico agresivo. Ya en el siglo XIX, Virchow <sup>(2)</sup> propone una visión opuesta de la enfermedad, como una patología local que precisa tratamiento local agresivo con exéresis de los ganglios. Tras esto, Halsted <sup>(3)</sup> desarrolla la primera mastectomía radical a la que seguirán múltiples variantes altamente mutilantes. El desarrollo de nuevas técnicas, como la radiación, ha dado paso a una visión de la enfermedad, cuya curación precisa el control de la enfermedad regional, como de alguna forma ya propugnó Hipócrates.

El desarrollo del cribaje mamográfico y la sensibilización de la población han permitido mejorar el diagnóstico de las lesiones malignas de mama. Actualmente el 30<sup>(4)</sup> % de las lesiones se diagnostican precozmente, con lesiones no palpables y frecuentemente sin afectación de las adenopatías axilares.

La alta incidencia de neoplasias no palpables ha llevado al desarrollo de técnicas de localización que permiten un tratamiento conservador, con preservación de la glándula mamaria pero que deben cumplir con los requisitos de la cirugía oncológica.

Desde los años 60 en que Shapiro presenta el primer programa de cribaje mamario mediante el Health Insurance Plan of New York <sup>(5)</sup>, hasta la actualidad las técnicas de localización de las lesiones no palpables se han desarrollado hasta plantear un amplio abanico de posibilidades.

El estudio de todas estas opciones diagnóstico-terapéuticas así como la comparación de sus resultados es el objeto de este estudio.

### 1.1.EPIDEMIOLOGÍA DEL CANCER DE MAMA.

El cáncer de mama es la principal causa de muerte en las mujeres en los países industrializados con una incidencia en aumento.

La incidencia del cáncer de mama en Europa es del 24,4% de las mujeres, mientras que en España la incidencia es algo menor. A pesar de esto supone el diagnóstico de 17.000 nuevos casos al año. <sup>(6)</sup>

Generalmente es un tumor que se desarrolla en la mediana edad y clásicamente raro antes de los 25 años, por lo que el aumento de incidencia se atribuye al envejecimiento de la población.

A pesar del aumento de la incidencia y la mortalidad en el último siglo, los últimos estudios revelan un descenso de la mortalidad que se atribuye a los programas de diagnóstico precoz y a la sensibilización de la población que permite el diagnóstico y tratamiento en etapas más tempranas de la enfermedad. Este diagnóstico precoz ha supuesto el aumento de la supervivencia a 5 años, que era del 64% entre el año 1980-85, hasta una supervivencia global superior al 78%; y el descenso del 2% anual de la tasa de mortalidad. <sup>(6)</sup>

## 1.2. FACTORES DE RIESGO. ETIOLOGIA

EL cáncer de mama es una patología multifactorial en que se han detectado factores de riesgo ambiental y genético. Dado que la mayoría de las mujeres presentan al menos un factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad se considera estos factores favorecedores pero no determinantes.

Se considera el principal factor de riesgo para desarrollar un cáncer de mama pertenecer al sexo femenino, ya que el 99% de los casos se desarrollan en mujeres.

En segundo lugar se encuentra la edad. La mayoría de estas neoplasias se desarrollan en mujeres de más de 40 años, con aumento progresivo de incidencia con las edades avanzadas. En la premenopausia se observa un pico de incidencia.

El presentar antecedentes de familiares de primer grado con cáncer de mama o de familiar con cáncer de mama bilaterales también es factor de riesgo y se pueden deber tanto a factores ambientales compartidos como a factores genéticos.

Se considera un cáncer de mama familiar cuando varios familiares de primer o segundo grado presentan la enfermedad debido a factores ambientales, al azar o a causas genéticas desconocidas. El cáncer de mama familiar se presenta en el 15-25% de los canceres de mama.

El cáncer de mama se considera hereditario cuando los factores genéticos son los más determinantes y se desarrollan en pacientes con familiares que han presentado cáncer de mama y otros tipos de neoplasias como el cáncer de ovario. El cáncer hereditario es autosómico dominante y se presenta frecuentemente como cáncer de mama bilateral y multifocal.

Los genes que más frecuentemente se han asociado a la susceptibilidad heredada frente al cáncer de mama son los genes BRCA 1 y BRCA 2 a los que se les atribuye la responsabilidad de la mayoría de las familias con cáncer de mama y ovario y de la tercera parte de las familias con cáncer de mama. Heredar el gen conlleva heredar la alta susceptibilidad a desarrollar la enfermedad pero no el cáncer en sí; algunos portadores jamás desarrollan la enfermedad por lo que se considera estos genes tiene penetrancia incompleta, y es necesaria una segunda mutación para que se desarrolle el tumor.

Los tumores asociados al gen BRCA 1 no suelen sobreexpresar los receptores hormonales, frecuentemente se altera el p53 y tienen alto grado nuclear y de proliferación., mientras que BRCA2 suele asociarse sobreexpresión de los receptores hormonales.

Existen otros genes <sup>(6)</sup> que se han demostrado que se relacionan con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, aunque son responsables únicamente del 2% de los cánceres de mama hereditarios.

- Gen PTEN, que se relaciona con el síndrome de Cowden, de herencia autosómica dominante, y en el que las pacientes de 50 años desarrollan la enfermedad entre el 30 y 50% de los casos
- Gen TP53, cuya mutación facilita la aparición del Síndrome de Li Fraumeni. Este síndrome presenta una herencia autosómica dominante y da lugar a múltiples neoplasias que se desarrollan en pacientes jóvenes que desarrollan varios tumores durante su vida. En este síndrome el tumor que se desarrolla más frecuente en las mujeres es el cáncer de mama, que frecuentemente es bilateral o multifocal y aparece entre los 18 y los 40 años. Hay que considerar que la alta susceptibilidad de estas pacientes a la radiación modifica la terapéutica a seguir en aquellos casos que desarrollan cáncer de mama.
- Genes MLH1 y MSH2, su alteración se relaciona con el desarrollo del síndrome de Muir-Torre, que cuya principal manifestación es la neoplasia de colon hereditario no polipósico semejante al Síndrome Lynch II. El gen MSH2 también se relaciona con el síndrome de Lynch II, también autosómico dominante.
- Gen STK 11, se relaciona con el síndrome de Peutz-Jeghers, de herencia autosómica dominante, se relaciona con el riesgo de desarrollar cáncer gastrointestinal, útero, ovario, testículo. Cuando se desarrollan neoplasia de mama son bilaterales y aparecen entre la segunda y la cuarta décadas de la vida.
- Gen ATM, cuya alteración ocasiona el síndrome ataxia-telangiectasia, de herencia autosómica recesiva, y en el que el 11% de los afectados desarrollan cáncer de mama a los 50 años.

Los antecedentes personales de neoplasia en una mama aumentan el riesgo de desarrollar una nueva neoplasia en la mama contralateral, con un riesgo de 0.5-1% anual y durante 20 años. Asimismo, el haber presentado cáncer de ovario, endometrio, colon y/o próstata constituye un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama.

Los cambios en la glándula propios de su desarrollo o involución, como los cambios fibroquísticos, los fibroadenoma, quistes o fibrosis no condicionan un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

El diagnóstico histológico de hiperplasia epitelial condiciona un riesgo relativo bajo, de 1-2 , pero el riesgo de desarrollar un cáncer de mama aumenta significativamente cuando se trata de una hiperplasia epitelial atípica, que podría evolucionar a carcinoma in situ, aumenta hasta un riesgo relativo de 4-5 para ambas mamas, y este riesgo relativo aumenta en casos de historia familiar. En el 30% de los casos en que hay un carcinoma in situ se desarrollará una neoplasia invasiva en la década siguiente.

Aquellos factores que implican una exposición del tejido glandular mamario a los estrógenos ováricos mayor de 30 años aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad. Es decir, la menarquia precoz (<12 años) y la menopausia tardía (>50 años), son factores de riesgo. La menopausia antes de los 45 años disminuye el riesgo a la mitad respecto a una menopausia a los 55 años y la ooforectomía en pacientes menores de 40 años disminuye en un 75% el riesgo de padecer cáncer de mama.

La nuliparidad y la multiparidad también modifican el riesgo de padecer la enfermedad y podría deberse al mismo mecanismo de exposición de la mama a los efectos hormonales ováricos junto con los cambios que condiciona en el tejido mamario y que confieren resistencia a la transformación neoplásica. La nuliparidad va asociada a un mayor riesgo, la multiparidad precisa más de 5 hijos para ser un factor de protección. Se considera que el primer embarazo a término antes de los 25 años es un factor de protección mientras que el primer embarazo a término después de los 35 años aumenta el riesgo de cáncer de mama por tres.

El papel de la lactancia materna no está claro pero los últimos estudios le otorgan un papel protector.

No se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales aumenten el riesgo pero se desaconseja su uso en pacientes con antecedentes familiares. Respecto al tratamiento

hormonal sustitutivo parece que existe un incremento del riesgo estadísticamente significativo que se relaciona con la duración del tratamiento.

El efecto de las radiaciones ionizantes es proporcional a la dosis recibida, persiste de por vida y es mayor en pacientes más jóvenes aunque disminuye mucho a partir de los 40 años, por lo que se considera que el screening mamográfico anual supone un riesgo mínimo.

Los hábitos y factores dietéticos constituyen factores de riesgo modificables y en ello radica su importancia. La práctica de ejercicio físico disminuye el riesgo, mientras que el estrés intenso puede disminuir las defensas y actuar como factor desencadenante. El consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo relativo hasta 2,5, pero no está claro que su consumo en bajas cantidades aumente el riesgo. El tabaco también aumenta el riesgo. Aspectos epidemiológicos sugieren que una dieta elevada en grasas saturadas como la dieta propia de países anglosajones podría influir.

Como factores no modificables, hay que considerar que las mujeres de raza judía presentan mayor riesgo de presentar cáncer de mama, y en el mismo hábitat, las mujeres de raza blanca tienen mayor riesgo que las de raza negra.

## 1.2 CLINICA

### 1.3.1. Síntomas iniciales

Aunque en la actualidad los avances en la sensibilización de la población y los programas de cribaje facilitan la detección de tumores de mama en ausencia de sintomatología existen una serie de alteraciones clínicas características

1.3.1.1 Nódulo mamario palpable, es el primer signo en el 75-80%<sup>(6)</sup> de los casos. Generalmente se identifica de forma casual a raíz de un traumatismo, de una mastalgia o en una autoexploración rutinaria. Se trata de nódulo de consistencia más dura que el resto de la mama y mal definido. Normalmente cuando un cáncer de mama es palpable es porque hay un aumento mínimo de 10 mm. Hay que valorar la movilidad de la lesión para descartar adherencia a planos profundos.

1.3.1.2. Telorrea, secreción por el pezón, es la forma de presentación en el 10% de los casos y la segunda en frecuencia. Generalmente es una secreción hemorrágica, unilateral y a través de un único orificio de conducto galactóforo (Síndrome de la mama sangrante). La causa más frecuente de esta telorrea es el papiloma intraductal, una patología benigna, pero obliga a la realización de un estudio completo que descarte un eventual carcinoma.

1.3.1.3. Dolor mamario, es frecuente en todo tipo de patología mamaria por lo que sólo hay que pensar en patología maligna cuando se asocia a nódulo palpable.

1.3.1.4. Alteraciones del contorno mamario por retracción de la piel. Suelen asociarse a tumoraciones subyacentes, entre las cuales hay que descartar el carcinoma.

1.3.1.5. Alteración del pezón. Cuando aparece retracción del pezón en un pezón previamente normal hay que sospechar patología maligna

### 1.3.2. Formas específicas de presentación

1.3.2.1.1. La enfermedad de Paget de la mama, debuta como una lesión eccematosa, generalmente en la piel del complejo areola-pezones, producida por la progresión intraepitelial de un carcinoma desde los conductos galactóforos hacia la superficie del pezón. Generalmente se trata de una mancha eritematosa que evoluciona a erosión, exudación y finalmente vesículas. Puede llegar a ulcerar y retraer el pezón, producir sangrado y afectar el resto de la piel de la mama. En el 50% de los casos se acompaña de un tumor palpable en la zona central lo que indica el carácter invasivo de la enfermedad con alto riesgo de afectación ganglionar, esto obliga a la realización de exploraciones complementarias que descarten la aparición de afectación intraglandular aún no palpable. Con o sin afectación radiológica el diagnóstico es histológico por lo que es imprescindible la biopsia de la lesión.

1.3.2.2. Carcinoma inflamatorio de la mama; debuta con signos propios de una inflamación aguda de la piel, con aumento de la temperatura local, edema, dolor y eritema de los bordes con características erisipelatosas. Frecuentemente también se da fiebre y leucocitosis. Dado que el cuadro imita un proceso infeccioso facilita la confusión, el retraso diagnóstico y el tratamiento inadecuado con antibióticos o drenajes.

Este tipo de carcinoma no es una variante histológica sino una forma más agresiva de presentación. Las características inflamatorias de la mama impiden la palpación de nódulos pero frecuente se palpan adenopatías axilares sospechosas y hasta en un 30% de casos ya existen metástasis en el momento del diagnóstico.

Este tipo de carcinoma es más frecuente en mujeres del norte de África (55%), afroamericanas (10%) y menos en mujeres caucásicas (6%). Para su diagnóstico se consideran criterios clínicos y patológicos. Los criterios clínicos, ya mencionados, pueden confundir en carcinoma inflamatorio de la mama (CIM) con carcinoma localmente avanzado. Hay que considerar que si más de un tercio de la piel está afectada se trata de CIM. En el CIM las alteraciones cutáneas son iniciales, mientras que en el carcinoma localmente avanzado los signos inflamatorios aparecen en el contexto de una lesión previa que progresa. Criterios patológicos, imprescindibles según unos autores y accesorios según otros. El principal criterio patológico es la

embolización tumoral de los linfáticos de la piel, este bloqueo de la circulación linfática ocasiona el edema y piel de naranja. Generalmente este edema se inicia en la zona más declive y posteriormente se extiende al resto de la mama. Finalmente se puede observar nidos tumorales en los vasos linfáticos y signos de angiogénesis y angioinvasión intensa.

1.3.2.3. Carcinoma oculto de mama. Se denomina así a aquellos casos en que la sintomatología inicial es debida a la aparición de metástasis, generalmente axilares pero en ocasiones a distancia, sin poder detectar ninguna lesión en la mama mediante ninguna prueba de imagen.

Su incidencia es muy baja, solo es el 0.3-1%, de todos los cánceres de mama

#### 1.4.-FACTORES PRONÓSTICO DEL CANCER DE MAMA

Se conocen como factores pronóstico aquellas características objetivas del tumor o del paciente que influyen directamente en su evolución natural y, por tanto, pueden predecir los resultados de su seguimiento así como la posible respuesta a una determinada medida terapéutica

##### 1.4.1. Afectación ganglionar

Es el factor pronóstico más importante, tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad. El diagnóstico de enfermedad ganglionar no puede realizarse únicamente mediante valoración clínica o radiológica, sino que precisa un diagnóstico histológico mediante linfadenectomía o bien biopsia de ganglio centinela.

La presencia de metástasis axilares es un indicador de posibles metástasis a distancia. Este pronóstico empeora cuando las metástasis son macroscópicas, siendo la supervivencia de 67% a 14 años para las micrometástasis y del 36% a 14 años para las macrometástasis <sup>(6)</sup>

La presencia de cuatro o más ganglios afectados implica un peor pronóstico que afectación de menos de cuatro adenopatías, pero en ambos casos conlleva el uso de tratamiento adyuvante. La afectación de niveles ganglionares superiores también supone un peor pronóstico. La afectación del nivel I supone una supervivencia a 10 años de 65%, pero la afectación de los niveles II y III disminuye la supervivencia a 31% a 10 años

La afectación extracapsular de las adenopatías también conlleva peor pronóstico y mayor tasa de recidiva. A pesar de estas consideraciones se observa hasta un 15-20% de recurrencias en casos de tumores sin afectación ganglionar <sup>(8)</sup>

##### 1.4.2. Tamaño tumoral.

Es el segundo factor pronóstico más importante tras la afectación ganglionar.

El tamaño tumoral se relaciona directamente con la afectación ganglionar y con la posibilidad de enfermedad a distancia, por lo que extensos estudios clínicos demuestran el descenso de la supervivencia con el aumento del tamaño tumoral. En pacientes con

ganglios axilares negativos el tamaño tumoral también modifica el pronóstico, existen diferencias de supervivencia a los 20 años entre el cáncer de mama de 1 cm y los de menos de 2 cm, por ello los tumores de más de 2 cm de diámetro precisan tratamiento adyuvante

#### 1.4.3. Tipo histológico.

Carcinoma lobulillar:

Se originan en la unión ducto-lobulillar y según el momento evolutivo de la lesión se conocen dos formas:

- Carcinoma lobulillar no infiltrante o in situ.

Se considera como una alteración que predispone al desarrollo de un posterior carcinoma infiltrante tras un periodo de aproximadamente 15 años. Este tipo de lesión acostumbra a no ser palpable, carece de una traducción radiológica y suele diagnosticarse de una forma incidental tras una biopsia mamaria por otro motivo. Frecuentemente es multifocal y bilateral aunque no se han descrito casos asociados a metástasis

- Carcinoma lobulillar infiltrante:

Representa entre el 5-10% de todas las neoplasias de mama. Este tipo de tumor suele identificarse por palpación y se caracteriza por ser multicéntrico (70%) tanto en la misma glándula como en la contralateral (40). Es frecuente que este tipo de lesiones se asocie a otras neoplasias de origen ductal (carcinoma ductal simple, comedocarcinoma, carcinoma mucinoso, carcinoma papilar)

Carcinoma ductal

Se origina en las células epiteliales y mioepiteliales que revisten los conductos galactóforos de mediano y gran calibre, incluidos los senos galactóforos. Se reconocen también dos formas principales: la no invasora, conocida como carcinoma ductal in situ o no infiltrante, y la forma infiltrante, cuando las células tumorales han roto la membrana basal e invaden el tejido conectivo y los vasos adyacentes.

- Carcinoma intraductal (CDIS) “in situ”o ductal no infiltrante.

Su incidencia está aumentando gracias al uso de la mamografía como técnica de diagnóstico temprano. Su presentación más común actualmente es como lesión no palpable, habitualmente en forma de microcalcificaciones agrupadas. En otros casos el primer signo es secreción por el pezón y en raras ocasiones como nódulo palpable. Presentan mayor frecuencia de multicentricidad (enfermedad en más de un cuadrante de la mama) y de multifocalidad (focos tumorales distintos separados al menos por un cm de tejido sano intercalado) aunque variable según el subtipo histológico estudiado <sup>(9)</sup>

A pesar de que la ausencia de afectación de la membrana basal supone la ausencia de afectación ganglionar y por tanto de diseminación a distancia, se desconoce que lesiones van a progresar a la forma invasora, por ello es necesario conocer otros datos histológicos para poder aplicar el tratamiento más indicado.

Se puede dividir en dos grupos principales.

- El CDIS no comedocarcinoma que incluye las lesiones papilares y micropapilares, las lesiones cribiformes y las lesiones sólidas
- El CDIS comedocarcinoma, que presenta el peor pronóstico de este grupo de lesiones, con mayor incidencia de necrosis y calcificaciones así como mayor presencia de focos de microinvasión.

- Carcinoma ductal infiltrante (CDI).

Es el tipo histológico que se presenta más frecuentemente.

Puede presentar cuadros histológicos diversos debido a las características específicas de sus células atípicas o por tener varias formas de presentación.

- Simple: conocido también como carcinoma escirro, fibrocarcinoma, carcinoma esclerosante, CDI con fibrosis productiva. Es la forma de carcinoma mamario más frecuente. Macroscópicamente se presenta bajo la forma de un nódulo muy duro de contornos estrellados. Microscópicamente se observa como las células se agrupan en nidos y cordones pluricelulares sin que existan necrosis extensas centrales
- Tubular (o adenocarcinoma mamario, carcinoma tubular). Cuando se descubren suelen alcanzar un diámetro de entre 10 y 20 mm. A menudo se

hallan áreas con patrón tubular en los carcinomas intraductales cribiformes o en los lobulillares. Tiene gran tendencia a la bilateralidad (15%), y a la multicentricidad (75%) pero con un pronóstico relativamente bueno ya que la frecuencia de metástasis es del 10% y generalmente con afectación de menos de tres ganglios

- Papilar: se trata de una lesión que forma estructuras papilares que se puede asociar al papiloma múltiple y que aparece más frecuentemente en pacientes de edad avanzada. Su desarrollo es muy lento y la aparición de metástasis es muy tardía por lo que se considera de mejor pronóstico que el carcinoma ductal simple; aunque puede presentar recidivas tardías. Se puede subdividir en tres formas: papilar, reticular, cribosa.
- Medular: Son lesiones bien delimitadas que clínicamente y radiológicamente asemejan fibroadenomas, con lesiones de 2-3 cm en pacientes jóvenes (menores de 50 años). Microscópicamente presentan importante infiltración linfocítica y reacción linfoplasmocitaria que recuerdan al carcinoma escamoso poco diferenciado. Son lesiones con buen pronóstico, especialmente en las lesiones de menos de tres centímetros, aunque con menos de un 10% de casos con receptores positivos
- Carcinoma con metaplasia. Se trata de un subtipo de rápido crecimiento con lesiones que pueden llegar a los 20 cm bien delimitados con patrón microscópico predominantemente escamoso. Su pronóstico es mejor en las lesiones de menos de 4 cm, pero en función del estadio puede variar.
- Carcinoma escamoso, se trata de una forma de carcinoma metaplásico, frecuentemente con extensión a la piel, y cuyo crecimiento se acompaña de degeneración quística. No presenta patrón mamográfico específico. Para confirmar su diagnóstico hay que descartar que se trata de una lesión metastásica de una neoplasia extramamaria. Su pronóstico es similar al de la neoplasia de mama en general, aunque la mayoría son receptor hormonal negativo.
- Carcinoma mucinoso, también conocido como coloide, gelatinoso, mucoide o mucoso. Son lesiones que presentan gran cantidad de moco extracelular que están rodeadas por células tumorales. Son lesiones con buen pronóstico,

con supervivencias a 10 años del 80 % en los tumores mucinosos mixtos aunque con 50% de casos de metástasis en los mucinosos mixtos.

- Carcinoma apocrino u oncocítico. Son lesiones que presentan clínica similar a otras lesiones, con mamografías con extensos depósitos cálcicos. Al microscopio se observan células con abundante citoplasma eosinófilo. Su pronóstico es mejor al del carcinoma ductal simple
- Carcinoma de células pequeñas, presentan características similares al oat-cell pulmonar por lo que hay que descartar que se trate de una lesión metastásica de un primario pulmonar. Se trata de lesiones de mal pronóstico.
- Carcinoma de mama con características endocrinas, son lesiones que se caracterizan por la secreción hormonal y por una clínica en función de la hormona secretada
- Carcinoma micropapilar invasivo. Son lesiones pequeñas con una incidencia de metástasis del 30%
- Carcinoma secretor. Son lesiones grandes, de entre 3 y 12 cm, bien delimitados pero con mal pronóstico y tendencia presentar recidivas tardías. Microscópicamente se presentan células, glándulas y microquistes con abundante secreción PAS y mucina positiva
- Carcinoma con células gigantes pseudo-osteoclasticas. Se trata de una lesión de origen mesenquimal que microscópicamente semejan adenocarcinomas de colon y que radiológicamente parecen fibroadenomas. Presentan mal pronóstico con frecuentes recidivas y metástasis sistémica.
- Carcinoma adenoide quístico, cilindroma o de células basales. Es un tumor de buen pronóstico con evolución lenta, bien delimitado que puede llegar a grandes tamaños (hasta 12 cm). Microscópicamente presentan glándulas proliferantes y estroma o elementos de la membrana basal.
- Carcinoma hipersecretor quístico. Se trata de un subtipo con secreción similar al coloide, microscópicamente con secreción eosinófila, Dichas lesiones pueden presentar un mal pronóstico con hasta un 50% de metástasis cuando se hacen invasores.

- Carcinoma rico en lípidos, Se trata de una lesión infrecuente, con metástasis que simulan un linfoma o melanoma. Microscópicamente se observan células con vacuolas con lípidos y PAAF con células espumosas.
- Carcinoma rico en glucógeno. Son tumores con células poligonales y citoplasma granular o espumoso. Presentan altos índices de metástasis, con un 30% de afectación ganglionar y un 50% de metástasis sistémicas.
- Carcinoma cribiforme, es una variante bien diferenciada que aparece en mujeres jóvenes y que presenta poca propensión a desarrollar metástasis.

Los carcinomas ductales presentan con mayor frecuencia metástasis óseas, pulmonares hepáticas o cerebrales, mientras que las metástasis producidas por los carcinomas lobulillares se localizan con mayor frecuencia en las superficies serosas meníngeas y en otras áreas poco comunes.

#### 1.4.4. Diferenciación histológica celular.

Es un factor pronóstico que se relaciona con supervivencia y con el tiempo libre de enfermedad. La clasificación más aceptada y recomendada por la OMS es la de Scarff-Bloom-Richardson <sup>(10)</sup>: evalúa la estructura tisular con o sin ductos, el grado de diferenciación nuclear y el índice mitótico y clasifica los tumores como bien diferenciados (supervivencia a 10 años del 85%), moderadamente diferenciados o pobremente diferenciados (supervivencia a 10 años del 45%).

También se utiliza la valoración del grado nuclear, cuya clasificación más aceptada es la de Fisher, y que presenta la ventaja respecto a la valoración de la diferenciación histológica celular de poder ser aplicada a la valoración de cualquier tipo de carcinoma mientras que el segundo solo puede aplicarse a los carcinomas infiltrantes.

Tabla 1. Clasificación de Bloom-Richardson-Scarff

FORMACION DE DUCTOS	Nº DE MITOSIS	GRADO NUCLEAR	SCORE
>75% de las células en túbulos	<10 mitosis/10hpf	Núcleos uniformes, pequeños, patrones dispersos de cromatina, sin nucleolos prominentes	1
>10% y <75%	>10 y <20 mitosis/10hpf	Núcleos de tamaño intermedio, con nucleolos y pleomorfismo	2
<10%	>20 mitosis/10hp	Núcleos grandes, nucleolos grandes y prominentes, tamaños variados	3

Puntuación de 3 a 5: Bloom-Richardson de bajo grado. Bien diferenciado

Puntuación de 6 a 7: Bloom-Richardson de grado intermedio. Moderadamente diferenciados.

Puntuación de 3 a 5: Bloom-Richardson de alto grado. Pobremente diferenciados.

#### 1.4.5. Expresión de receptores hormonales.

El cáncer de mama es un tumor hormonodependiente. Las hormonas pueden actuar directamente sobre las células tumorales mediante la interacción en receptores específicos. La mayoría de los cánceres de mama dependen de la acción de estrógenos para su crecimiento, hasta el punto de que se postula la actuación de los estrógenos como carcinógeno y regulador del crecimiento tumoral. Es por esto que se han puesto en marcha diversos estudios para valorar el papel del receptor de estrógenos en el control de la expresión génica.

La expresión de receptores hormonales se relaciona con una supervivencia más prolongada, por lo que supone un factor pronóstico y también un factor predictivo ya que supone una alta tasa de respuesta a la terapia hormonal antiestrogénica (receptores de estrógenos y progesterona e incluso de andrógenos). A pesar de que se utiliza como

factor pronóstico en los casos con adenopatías negativas, la diferencia de supervivencia libre de enfermedad a cinco años entre los casos con receptores de estrógenos positivos o negativos es escasa.

#### 1.4.6. Localización del tumor.

Se relacionan los tumores de los cuadrantes internos con mayor riesgo de afectación de los ganglios de la cadena mamaria interna, cosa que podría relacionarse con un mayor índice de recaídas. A pesar de esto se trata de uno de los factores menos estudiado y con un valor pronóstico más limitado

#### 1.4.7. Índice de angiogénesis:

La presencia de neovasos facilita la migración de células tumorales, ya que pocas poblaciones tumorales pueden sobrevivir sin su propia fuente de aporte sanguíneo. La angiogénesis nos permite valorar la agresividad biológica del cáncer de mama. Aquellos tumores que presentan un componente angiogénico alto tienen peor pronóstico. Este componente angiogénico se demuestra mediante conteo microvascular o mediante métodos inmunohistoquímicos o bioquímicos, como la detección de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Estos hallazgos han dado lugar al inicio de nuevas terapéuticas con fármacos antineoplásicos antiangiogénicos.

Por tanto, el aumento en la cuantificación de vasos y la permeación linfovascular son factores de peor pronóstico.

#### 1.4.8-Ploidía.

Consiste en cuantificar el material genético de las células tumorales. Se determina por citometría de flujo o citofotometría estática. Las diferentes series demuestran como la mayoría de tumores presentan contenido anormal de ADN, es decir son aneuploides. La aneuploidía se relaciona con peor pronóstico y sobre todo cuando se asocia al estudio de la fase S del ciclo celular (síntesis de ADN) se relaciona con menor supervivencia libre de enfermedad.

#### 1.4.9. Índice de proliferación.

Un elevado índice de proliferación celular se ha relacionado con un peor pronóstico. Esto se puede cuantificar mediante inmunohistoquímica, antígenos dependientes de la proliferación celular, como ki67, MIB-1 y el antígeno nuclear de las células proliferativas (PCNA).

#### 1.4.10. Índice de apoptosis.

Las alteraciones en la muerte celular programada, apoptosis, influyen en el ritmo de crecimiento tumoral y en la diferenciación de éste.

Así, la expresión de bcl-2 favorece un crecimiento lento y formas más diferenciadas y se ha relacionado con fenotipos tumorales de mejor pronóstico, al contrario de lo que se observa con el c- ERB2.

#### 1.4.11. Expresión de receptores de factores de crecimiento epidérmico (EGFR)

El EGFR es una glicoproteína transmembrana presente en las células epiteliales de la mama sana y en otros tejidos.

La sobreexpresión de estos factores de crecimiento, (entre el 35 y el 60% de las neoplasias de mama), se relaciona no solo con un peor pronóstico en cuanto a disminución de supervivencia y aumento de recidivas, sino que también se asocia a una menor tasa de respuesta a la hormonoterapia con una mayor frecuencia de no expresión de receptores estrogénicos, independientemente del estado de afectación ganglionar. La sobreexpresión de receptores de crecimiento epidérmico se correlaciona con tumores de alto grado histológico, mal diferenciados, negativos para receptores estrogénicos y receptores de progesterona y resistentes a hormonoterapia. En caso de sobreexpresión del oncogén HER2/NEU, se da mejor respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR.

#### 1.4.12. Expresión de enzimas proteolíticas de la matriz extracelular.

Como enzimas que permiten la degradación de la matriz extracelular, posibilitan la movilidad celular, la invasión y posterior migración celular dando lugar a un peor pronóstico por el riesgo de afectación a distancia. Se ha relacionado con una disminución de la supervivencia global y libre de enfermedad.

Existen numerosos tipos de proteasas pero se otorga especial relevancia a algunas de ellas.

La cathepsina D, es una aspartil proteasa lisosomal con acción proteolítica y mitógena que se secreta de forma inactiva en los tumores. Se estimula en respuesta a estrógenos y ciertos factores de crecimiento y parece ser que también se puede estimular en respuesta a los andrógenos adrenales. En los tumores de mama se encuentra sobreexpresada entre 2 y 50 veces más que en el tejido normal.

Las proteasas activadoras de plasminógeno que se encargan del paso de plasminógeno a plasmina, son de dos tipos siendo las urosinkinasas las más frecuentemente sobreexpresadas.

Las metaloproteasas son un grupo variado de proteasas con gran importancia por su gran expresión en los cánceres de mama y por presentar una importante capacidad de degradar la membrana basal y la matriz extracelular.

#### 1.4.13-Moléculas de adhesión.

Permiten la cohesión intercelular y se han propuesto como factores de buen pronóstico. La expresión de e-cadherina es un factor de buen pronóstico en el cáncer de mama, mientras que los que expresan p-cadherina tienden a ser de alto grado, con receptores negativos y asociados a afectación ganglionar

#### 1.4.14. Reguladores del ciclo celular.

La proteína p53 es un regulador de la transcripción para secuencias específicas. Según algunos estudios la expresión de la p53 da lugar a una mayor posibilidad de recurrencias y menor supervivencia. Las ciclinas son moléculas reguladoras del ciclo celular y la proliferación. Aunque no existen datos concluyentes respecto al cáncer de mama, parece ser que la expresión de ciclina D1 sobretodo asociada a la expresión EGFR disminuye la supervivencia global.

#### 1.4.15. Oncogenes.

Aquellos genes causantes de cáncer se denominan oncogenes, generalmente son protooncogenes que intervienen en la regulación del ciclo celular y que al sufrir una mutación o sobreexpresión causan un crecimiento celular no regulado o una transformación celular, entonces es cuando pasan a denominarse oncogenes.

- Oncogén erbB2, también denominado HER2/neu, pertenecen al grupo de receptores del factor de crecimiento con actividad tirosinquinasa. Aproximadamente el 20-30% de los cánceres de mama tienen amplificado o sobreexpresado este oncogén. La sobreexpresión de su proteína contribuye a la transformación celular, la carcinogénesis y progresión tumoral. Muchos estudios han demostrado la relación entre la sobreexpresión de erb2 y otros factores de mal pronóstico como la aneuploidía, el incremento de la fase S, la proliferación celular rápida o el bajo contenido de receptores hormonales. La identificación de sobreexpresión de erb2 permite seleccionar pacientes para tratamiento quimioterápico u hormonal dado el erbB2 podría ser un indicador de resistencia al tratamiento con tamoxifeno pero predictivos de buena respuesta a la quimioterapia en la enfermedad metastásica.
- Oncogén bcl-2, es un inhibidor de la muerte celular programada o apoptosis, lo que se teóricamente tendría que asociarse a alta expresión tumoral pero no es así probablemente por un efecto favorecedor de la diferenciación tumoral. La expresión de bcl-2 se asocia a características de buen pronóstico, como receptores hormonales positivos, el tamaño tumoral pequeño, el bajo grado histológico y los niveles bajos de receptor del factor de crecimiento epidérmico. No se correlaciona con la invasión vascular ni con la ploidía del DNA.

## 1.5. ÍNDICES PRONÓSTICO

### 1.5.1. Índice pronóstico de Nottingham (IPN).

Se utiliza para la valoración del carcinoma invasor. Tras un estudio multivariante, se pudo identificar tres factores pronóstico cuya combinación tendría importancia pronóstica. Estos factores se relacionan mediante la fórmula:

$$\text{IPN} = (0.2 \times \text{tamaño tumoral en cm}) + (\text{grado histológico de 1 a 3}) + (\text{afectación ganglionar de 1 a 3})$$

La puntuación de IPN menor de 3.4 se traduce en un mejor pronóstico y en una menor necesidad de tratamiento adyuvante respecto aquellos casos en que la puntuación es mayor de 3.4

### 1.5.2. Índice pronóstico de Van Nuys (IPVN)

Se trata de un índice ampliamente utilizado que permite valorar el pronóstico en aquellos casos de carcinoma intraductal o in situ.

En la descripción inicial de 1996 por Silverstein et al., de la Universidad de Van Nuys, se cuantificaron cuatro factores pronóstico: el tamaño tumoral en mm, los milímetros hasta el margen tumoral, el grado nuclear y la presencia o ausencia de comedoconecrosis. En la revisión de 2001<sup>(11)</sup> se añade la edad del paciente ya que se identificó como un factor pronóstico independiente

Tabla 2. Índice de Van Nuys

PUNTUACION	1	2	3
TAMAÑO (mm)	$\leq 15$	16-40	$>40$
MÁRGENES	$\geq 10$	De 1 a 9	$<1$
HISTOLOGÍA	No necrosis, grado nuclear 1-2	Necrosis, grado nuclear 1-2	Necrosis, grado nuclear 3
EDAD	$>60$	40-60	$<40$

GRUPO 1: puntuación de 4 a 6.

GRUPO 2: puntuación de 7 a 9. péut

GRUPO 3: puntuación de 10 a 12.

En función de la puntuación obtenida se realizan recomendaciones terapéuticas; así en aquellos casos con puntuaciones entre 4 y 6 se recomienda una reexcisión local amplia, en los casos con puntuación entre 7 y 9 se recomienda asociar radioterapia a la reexcisión y en aquellos casos de 10 o más puntos se recomienda realizar mastectomía <sup>(6)</sup>.

### 1.6.ESTADIFICACIÓN TNM

A pesar de la utilidad de los índices pronóstico continúa siendo básico el sistema TNM para el manejo clínico de estos tumores.<sup>(12)</sup>

Los criterios básicos que se valoran son los factores pronóstico clásicos: el tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar (N), y la existencia o no de enfermedad metastásica (M).

Se considera una clasificación TNM preoperatoria en función de la clínica y los hallazgos radiológicos y otra clasificación TNM patológica (pTNM) tras la intervención que permite precisar el estado de las adenopatías

**Tabla 3. Clasificación del tumor según la clasificación TNM (UICC/AJCC, 2002) <sup>(12)</sup>**

TUMOR (T y pT)	DESCRIPCION
Tx	El tumor primario no se puede medir
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (ductal, lobulillar, enfermedad de Paget) sin tumor ni componente invasivo)
T1	Tumor <=2 cm de diámetro máximo
T1 mic.	Microinvasión <=0,1 cm
T1a	>0,1cm pero <0,5 cm
T1b	>0,5 cm pero <1 cm
T1c	>1 cm pero <= 2 cm
T2	Tumor >2cm pero < 5 cm de diámetro máximo
T3	Tumor >5cm
T4	Tumor de cualquier tamaño que afecta pared piel (excepto pectoral mayor)

T4a	Extensión a pared torácica
T4b	Extensión a ulceración de piel o nódulos dérmicos satélites
T4c	Extensión a ambas ( T4 a + b)
T4d	Carcinoma inflamatorio

**Tabla 4. Clasificación preoperatoria del estado ganglionar según la clasificación TNM (UICC/AJCC, 2002) <sup>(12)</sup>**

GANGLIO (clasificación clínica)	DESCRIPCION
Nx	No se puede clasificar
N0	Ganglios regionales sin metástasis
N1	Metástasis en ganglios axilares móviles ipsilaterales
N2	Ganglios axilares metastásicos fijos entre si o a otras estructuras o clínicamente aparentes en mamaria interna y en ausencia de evidencia clínica de metástasis axilares
N2a	Ganglios axilares metastásicos fijos entre si o a otras estructuras
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en mamaria interna y en ausencia de evidencia clínica de metástasis axilares
N3	Metástasis ipsilaterales infraclaviculares o clínicamente aparentes en mamaria interna y evidencia clínica de metástasis axilares, o metástasis supraclaviculares
N3a	Metástasis ipsilaterales infraclaviculares y evidencia clínica de metástasis axilares.
N3b	Metástasis clínicamente aparentes en mamaria interna y evidencia clínica de metástasis axilares
N3c	Metástasis supraclaviculares.

**Tabla 5. Clasificación postoperatoria del estado ganglionar según la clasificación TNM (UICC/AJCC, 2002) <sup>(12)</sup>**

GANGLIO (clasificación patológica) pN	DESCRIPCION
PNx	No se puede clasificar
pN0	Ganglios regionales sin metástasis histológica, sin más estudios
pN0 (i-)	Ganglios regionales sin metástasis histológica, con inmunohistoquímica negativa
pN0 (i+)	Ganglios regionales sin metástasis histológica, con inmunohistoquímica positiva
pN0 (mol-)	Ganglios regionales sin metástasis histológica, con PCR negativa.
pN0 (mol+)	Ganglios regionales sin metástasis histológica, con PCR positiva.
pN1	Micrometástasis o metástasis en 1-3 ganglios axilares y/o metástasis en ganglio centinela de mamaria interna
pN1mi	Micrometástasis (>0,2 mm pero <=2mm)
pN1a	metástasis en 1-3 ganglios axilares
pN1b	metástasis en ganglio centinela de mamaria interna

pN1c	metástasis en 1-3 ganglios axilares y metástasis en ganglio centinela de mamaria interna
pN2	Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares, o clínicamente aparentes en mamaria interna y en ausencia de metástasis axilares
pN2a	Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares.
pN2b	Metástasis solo clínicamente aparentes en mamaria interna y en ausencia de metástasis axilares
pN3	Metástasis en $\geq 10$ ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares, o metástasis clínicamente aparentes en mamaria interna con 1-3 metástasis axilares o metástasis en GC de mamaria interna y $>3$ ganglios axilares con metástasis, o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en $\geq 10$ ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares
pN3b	Metástasis clínicamente aparentes en mamaria interna con 1-3 metástasis axilares o metástasis en GC de mamaria interna y $>3$ ganglios axilares con metástasis
pN3c	metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

**Tabla 6. Clasificación de las metástasis según la clasificación TNM (UICC/AJCC, 2002) (12)**

METASTASIS (M)	DESCRIPCION
Mx	No se pueden medir o evaluar
M0	No se evidencian metástasis a distancia
M1	Se evidencian metástasis a distancia

**Tabla 7. Agrupación por estadios (UICC/AJCC, 2002) (12)**

ESTADIO	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0,1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0,1,2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
Estadio IIIB	T4	N0,1,2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

## 1.7. FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA.

En el año 1913 el equipo de la universidad de Berlín inicio la valoración radiológica de la patología mamaria, con la realización de radiografías a las piezas de mastectomía. En 1920 se inició el estudio radiológico in vivo, desde entonces la evolución de las pruebas de imagen ha evolucionado hasta la actual mamografía.

La mamografía constituye la primera prueba diagnóstica en el estudio de patología mamaria. Los hallazgos mamográficos que se estudian para valorar una posible neoplasia de mama según la clasificación del año 1994 del American College of Radiology<sup>(13, 14)</sup> son:

1. MASAS: Se define como masa una lesión ocupante de espacio que se identifica en dos proyecciones diferentes. Cuando una posible masa solo se ve en una proyección se denomina DENSIDAD.

1. a. Forma:

- Redondeada: masa esférica, circular o globular
- Oval: masa elíptica u ovoide
- Lobulada: masa cuyo contorno presenta ondulaciones
- Irregular: la forma de la lesión no puede ser caracterizada mediante ninguna de las formas antes descritas.
- Distorsión parenquimatosa: la disposición normal del tejido esta distorsionada pero no es posible definir ninguna masa. Se incluyen las espiculaciones que surgen desde un punto y las retracciones focales o distorsiones en los límites del parénquima. La distorsión parenquimatosa también puede presentarse como hallazgo asociado.

1. b. Casos especiales:

- Densidades tubulares: son estructuras tubulares o ramificadas que suelen representar conductos dilatados. Si no están asociados a otros hallazgos mamográficos o clínicos sospechosos tienen un significado menor.
- Ganglios intramamarios: Poseen una típica morfología reniforme o tienen una muesca radioluciente debida a la presencia de grasa en el hilio,

miden un centímetro o menos. Pueden ser múltiples y suelen localizarse en el cuadrante superoexterno

- Asimetría mamaria: se define en relación a la zona correspondiente de la mama contralateral. Son volúmenes de tejido mamario relativamente importante en los que no se observan masa, densidad, distorsión parenquimatosa ni calcificaciones. Normalmente representa una variante de la normalidad pero puede ser significativa cuando se corresponde con una asimetría palpable.
- Densidad asimétrica focal: es una densidad que no puede ser adecuadamente descrita utilizando las morfologías ya descritas. Es una asimetría de tejido visible en las dos proyecciones pero en la que no es posible establecer bordes ni características que la definan como una verdadera masa. Suelen representar variantes de la normalidad, pero su falta de especificidad hace aconsejable su control. Ocasionalmente la realización de proyecciones adicionales revela una verdadera masa o una distorsión del parénquima.

1. c. Márgenes, este término modifica la morfología de las masas.

- Circunscritos o bien definidos: los márgenes están bien establecidos, por lo que hay una transición abrupta entre la lesión y el tejido circundante.
- Microlobulados: los márgenes son ondulados y producen pequeñas lobulaciones. Los márgenes están ocultos por el tejido adyacente normal que se superpone a estos.
- Mal definidos: la escasa definición de los márgenes sugiere que existe infiltración por parte de la lesión y que ésta no es debida a la superposición del tejido mamario normal.
- Espiculados: la lesión presenta finas líneas que irradian desde los márgenes de la masa.

1. d. Densidad.

Este término se define como la atenuación del haz de rayos X por parte de la lesión con respecto a la esperada por un volumen equivalente de tejido fibroglandular normal. Su importancia radica en que la mayoría de los

canceres que se presentan como masa visible tienen una densidad mayor o igual a la esperada en función del volumen de tejido que ocupan. Es poco frecuente que los canceres presenten una densidad baja. Los canceres de mama no contienen grasa aunque sí pueden englobarla.

- Alta densidad
- Isodensidad
- Baja densidad; baja atenuación pero sin contener grasa
- Radiolucidos o que contienen grasa: se incluyen todas las lesiones que contienen grasa, como los quistes oleosos, lipomas, galactoceles, así como las lesiones mixtas como los hamartomas o fibroadenolipomas.

## 2. CALCIFICACIONES:

### 2. a. Calcificaciones típicamente benignas

- En cascara de huevo o en anillo. Generalmente se localizan en la pared de quistes. De pared fina, con un centro radiolúcido
- Esferas o con centro radiolúcido: de superficie lisa, son redondas u ovaladas. Son debidas a necrosis grasa, ectasia ductal o fibroadenomas.
- Calcificaciones vasculares: calcificaciones paralelas o de apariencia tubular.
- Calcificaciones con forma de varilla: debidas a enfermedad secretora (ectasia ductal) o mastitis de células plasmáticas
- Calcificaciones en palomitas de maíz : debidas a fibroadenomas involucionados
- Calcificaciones distróficas: debidas a cirugía o radioterapia. Presentan un aspecto abigarrado o en placas y pueden alcanzar un gran tamaño y presentar diferentes densidades
- Calcificaciones en leche de calcio: debido a la sedimentación del calcio en el interior de los quistes. Tienen forma de menisco en las placas laterales y son amorfas en la proyección craneocaudal.
- Calcificaciones dérmicas: suelen presentar un centro lucido o ser esféricas. Ocurren en las glándulas sebáceas. Pueden existir formas atípicas cuando son secundarias a cirugía o a trauma.

- Calcificaciones de sutura. Son debidas al depósito de material cálcico sobre el material de suturas previas.
- Calcificaciones redondeadas. Cuando son menores de 1 mm, estas calcificaciones pueden formar acinos debido a la adenosis. Aunque generalmente son benignas, su manejo debe basarse tanto en su morfología como en su distribución.
- Calcificaciones puntiformes; son redondeadas u ovaladas, menores de 0.5 mm y con márgenes bien definidos.

#### 2. b. Calcificaciones indeterminadas

Calcificaciones amorfas, demasiado pequeñas o poco definidas como para ser clasificadas.

#### 2. c. Calcificaciones sospechosas de malignidad

- Pleomórficas o heterogéneas: irregulares, con diferentes tamaños y formas, generalmente menores de 0.5 mm.
- Finas o granulares y siguiendo un patrón ramificado: son calcificaciones irregulares, de aspecto lineal, discontinuas y menores de 0.5 mm. Su apariencia sugiere un relleno irregular de la luz de los conductos, generalmente producido por el cáncer de mama.

#### 2. d. Distribución.

- Agrupadas: concentración de calcificaciones dentro de un volumen pequeño del tejido (menos de 2 cc). Aunque el termino agrupadas históricamente supone sospechosas, debe ser utilizada en sentido neutro, compatible con cualquier proceso benigno o maligno
- Lineales: distribuidas a través de una línea que puede ramificarse.
- Segmentarias: sugieren depósitos dentro de un conducto o sus ramas. Aunque pueden ser debidas a un cáncer multifocal, estas lesiones también pueden deberse a causas benignas.
- Regionales: distribuidas en un volumen grande de tejido mamario por lo que no sugieren una distribución ductal. En la mayoría de los casos se deben a causas benignas.

- Difusas: distribuidas aleatoriamente a través de toda la mama lo que sugiere un proceso benigno.

En función de estos hallazgos suele clasificarse la imagen radiológica en 7 subgrupos

#### GRUPO 1. Microcalcificaciones aisladas.

Lesiones cálcicas de un tamaño comprendido entre los 0.2 (límite de resolución de la mamografía) y los 2 mm de diámetro, en número de mayor de 5 y situadas en una superficie menor o igual a 1 cm<sup>2</sup>

#### GRUPO 2. LESION NODULAR

Lesión ocupante de espacio visible al menos en 2 proyecciones diferentes y que puede presentar unos márgenes bien definidos con respecto al parénquima que lo rodea o, por el contrario, presentar unas finas líneas en sus márgenes que le dan un aspecto espiculado.

#### GRUPO 3. NODULO + MICROCALCIFICACIONES

La lesión presenta las características que son suma de las descritas en los grupos 1 y 2

#### GRUPO 4. DISTORSION DEL PARENQUIMA

Lesión estrellada en la que no se identifica una clara lesión nodular central

#### GRUPO 5. MICROCALCIFICACIONES + DISTORSION DEL PARENQUIMA

Cualquier lesión del grupo 4 a la que se superpongan lesiones cálcicas que tengan un aspecto como el descrito en el grupo 1

#### GRUPO 6 .AUMENTO DE DENSIDAD

Área de tejido mamario que en comparación con la misma área de la mama contralateral presenta un aspecto más radiolúcido, visible en al menos dos proyecciones y, cuyos

márgenes se continúan con el tejido circundante sin que pueda establecerse unos márgenes precisos.

#### GRUPO 7. MICROCALCIFICACIONES+ AUMENTO DE DENSIDAD

Lesión del grupo 6 a la que se superponen lesiones cálcicas como las descritas en el grupo 1.

La clasificación más común de los hallazgos mamográficos es el BIRADS. El BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) creado por el American College of Radiology en 1993, es un sistema de clasificación de los hallazgos mamográficos. Esta clasificación permite homogeneizar la terminología, establecer categorías en función del grado de sospecha y realizar recomendaciones sobre la actitud diagnóstico-terapéutica a seguir.<sup>(13, 14, 15)</sup>

- BI-RADS 0: Valoración incompleta, precisa evaluación adicional para nueva reclasificación. Son necesarias pruebas adicionales de imagen, proyecciones localizadas o magnificadas o comparación con pruebas de imagen previa con la finalidad de lograr una clasificación definitiva. El valor predictivo positivo para cáncer de mama de esta categoría es del 13%.
- BI-RADS 1: negativa o normal, son aquellas pruebas en que no se observan alteraciones estructurales, distorsiones, nódulos ni microcalcificaciones. Su valor predictivo positivo para el cáncer de mama de esta categoría es del 0%
- BI-RADS 2: Benigna, se observan hallazgos claramente benignos que no precisan un seguimiento específico. Valor predictivo positivo del 0%.
- BI-RADS 3. Probablemente benigna pero se recomienda seguimiento en un intervalo corto. Ejemplos de estas lesiones son los nódulos sólidos, circunscritos sin calcificaciones, las asimetrías focales, las microcalcificaciones redondeadas o puntiformes. Se puede realizar biopsia si la paciente lo desea o existen problemas clínicos. Esta categoría presenta un riesgo de malignidad inferior al 2%
- BI-RADS 4: anormalidad sospechosa, se recomienda biopsia. La lesión más representativa de esta categoría sería la masa de contornos no definidos, poli lobulada, mal visualizada, las microcalcificaciones heterogéneas, etc. El valor predictivo positivo de esta categoría es del 15 al 30%.

Esta categoría se divide en tres subgrupos:

4-A. Baja sospecha de malignidad; Si la biopsia es negativa se deberá realizar un seguimiento a los 6 meses.

4B: Sospecha intermedia de malignidad; En caso de biopsia negativa, es el seguimiento según la concordancia clínico-radiológica.

4C: Moderada sospecha de malignidad Si la biopsia de estas lesiones es negativa, es imperativo un control a los 6 meses.

- BI-RADS 5: altamente sospechosa de malignidad, por lo que se recomienda biopsia. El valor predictivo positivo de esta lesión es del 95%, por lo que si la biopsia es negativa se debe continuar el estudio.
- BI-RADS 6: malignidad probada

## 1.8. CORRELACIÓN CLÍNICO-HISTOLÓGICA DE LAS MICROCALCIFICACIONES MAMARIAS.

Se denominan microcalcificaciones a aquellas lesiones radio-opacas halladas en las mamografías que miden en su diámetro mayor hasta un milímetro.

Las calcificaciones mamarias corresponden a precipitaciones de calcio y otras sales junto a proteínas procedentes de diferentes tipos de secreciones en el tejido mamario.

A pesar de que su observación se correlaciona frecuentemente con alteraciones del tejido mamario subyacente en si mismas dichas calcificaciones carecen de capacidad invasora.

Como hemos descrito en apartados previos no todas las calcificaciones se relacionan con el mismo tipo de alteraciones mamarias. Característicamente las calcificaciones asociadas con riesgo de malignidad son aquellas Pleomórficas o heterogéneas, aquellas de tamaños variables pero generalmente menores de 0.5mm o bien las finas o granulares que se distribuyen siguiendo un patrón ramificado. La distribución de las calcificaciones en un segmento o concentradas en un pequeño volumen de tejido mamario también sugiere malignidad aunque ninguna de estas características es exclusiva de las lesiones malignas.

La necesidad de estas clasificaciones se debe a los múltiples tipos de patología que pueden ocasionar depósitos cálcicos en el tejido mamario.

En el caso de las lesiones malignas la patología que mas frecuentemente se relaciona con la presencia de microcalcificaciones es el carcinoma ductal insitu.

Según Sigfusson <sup>(16)</sup> el 43% de las biopsias realizadas a raíz de calcificaciones agrupadas correspondieron a carcinoma ductal insitu.

Asimismo entre el 72 y el 98% de los carcinomas insitu se diagnosticaron a raíz de la observación de microcalcificaciones en las mamografías <sup>(9)</sup>

Existen diferentes trabajos realizados con la finalidad de especificar qué características radiológicas de dichas calcificaciones corresponden a carcinomas insitu y a que grado de carcinoma. La mayoría de los trabajos concluyen que la presencia de microcalcificaciones es un excelente marcador de carcinoma insitu ya que incluso en

los casos de carcinoma infiltrante los depósitos cálcicos se relacionan con la presencia de componente insitu.

En los carcinomas ductales insitu las microcalcificaciones tienen dos orígenes. En aquellos casos más agresivos, tipo comedocarcinoma, la presencia de necrosis tumoral central ocasiona la aparición de depósitos de calcio junto al tejido tumoral. En aquellos casos no comedocarcinoma (lesiones papilares y cribiformes) las microcalcificaciones corresponden a la calcificaciones de secreciones de material cristalino. Aunque en ambos casos la distribución de las calcificaciones típicamente se diferencia, según algunos autores la distribución más frecuentemente observada, en todos los casos, es la agrupación, independientemente del grado de la lesion insitu.

En las lesiones no infiltrantes, a pesar de que la presencia de microcalcificaciones permite el diagnóstico en ausencia de otras alteraciones radiológicas, el tamaño de dichas calcificaciones puede no ajustarse al tamaño de la lesión subyacente, ya que frecuentemente se observa afectación neoplásica de todo un ducto con microcalcificaciones parcheadas en zonas dispersas de dicho ducto.

Respecto a las microcalcificaciones en los carcinomas ductales infiltrantes, generalmente las microcalcificaciones se relacionan con el componente insitu de dichas lesiones, especialmente en aquellos casos en que las microcalcificaciones abarcan segmentos de más de 3 cm, e cuyo caso se correlaciona con la presencia de un elevado porcentaje de componente insitu extenso.

Según el estudio de Jin <sup>(9)</sup> mencionado por Rosen las características inmunohistoquímicas (c-erb2 y p 53) del componente insitu y el componente infiltrante en dichos tumores son las mismas, pero en los tumores con alto componente insitu se observa una mayor frecuencia de sobreexpresión de c-erb2, una mayor frecuencia de émbolos tumorales en los vasos linfáticos, mayor invasión venosa y mayor afectación del tejido areolar, todo ello factores de mal pronóstico. Por todo esto se considera que a pesar de que la lesión más frecuentemente relacionada con las microcalcificaciones sea no infiltrante, en aquellos casos en que se observan en lesiones infiltrantes son lesiones con mayor riesgo de recidiva.

## 1.9. LOCALIZACIÓN PREOPERATORIA DE LAS LESIONES NO PALPABLES DE MAMA.

Los estudios radiológicos sistematizados para poblaciones de riesgo (screening poblacional) han permitido la mejoría de la supervivencia de las pacientes afectas de neoplasia de mama a expensas de aumentar el número de casos en que se detectan lesiones no palpables (LNP)

El estudio cito-histológico y el tratamiento quirúrgico de estas lesiones han obligado al desarrollo de técnicas para localizarlas tanto en la unidad de radiodiagnóstico como posteriormente en quirófano.

Cualquiera de las técnicas utilizadas consta de dos partes: una técnica de imagen para localizar esa lesión (métodos de localización) y la administración de un producto en esa lesión que permite localizarla al cirujano, que no dispone de técnicas de imagen en quirófano (métodos de marcaje).

### 1.9.1. Métodos de localización

#### 1.9.1.1. Localización manual o geométrica

La estimación geométrica consiste en realizar cálculos de la posición aproximada de una lesión en la mamografía y trasladarlos a la mama. El método lineal consiste en definir la posición de una lesión en la mama, en relación a las tres coordenadas del espacio tomando como referencia el pezón. Estas coordenadas se miden en las mamografías realizadas en proyección cráneo-caudal y lateral, trasladando posteriormente estas medidas a la superficie de la mama.

El método del arco es similar al anterior y se prefiere en el caso de aquellas lesiones que se localizan en la zona posterior de mamas voluminosas. Se aplica cuando la distancia al pezón viene descrita más por un arco que por una línea recta.

La triangulación consiste en colocar marcadores radiopacos sobre la piel de la mama no comprimida, lo cual permite localizar de forma aproximada lesiones no palpables, y efectuar mamografías angulando 30° el tubo de rayos X, lo que indicará la profundidad de las mismas. Una de las ventajas de esta técnica es que permite localizar lesiones que solo son visibles en una proyección mamográfica. Sin embargo, la triangulación

presenta numerosos inconvenientes basados en su baja precisión y en la dificultad para localizar lesiones de pequeño tamaño y microcalcificaciones, principalmente en mamas pequeñas.

El empleo de un sistema doble de compresión, permite localizar tridimensionalmente lesiones mamarias no palpables, mediante la realización de proyecciones oblicuas. Esta técnica permite localizar lesiones que únicamente son visibles en una proyección mamográfica. Sin embargo, la técnica es poco precisa cuando el ángulo de intersección entre las proyecciones es pequeño cuando existe desplazamiento de las superficies de compresión.

#### 1.9.1.2. Localización mediante compresor fenestrado.

El compresor fenestrado constituye una ayuda útil para la localización de las lesiones no palpables detectadas mamográficamente. <sup>(17, 18)</sup>

El compresor fenestrado es un aparato no fijo, realizado con material no-radiopaco, por ejemplo plexiglás, que se puede utilizar conjuntamente con equipo de mamografía convencional. La mama se sitúa entre dos placas planas de material radiotransparente. La pieza inferior, a su vez está formada por dos planchas paralelas entre las cuales se sitúa la película radiográfica. La pieza superior, es una placa radiotransparente con múltiples orificios, algunos de los cuales tienen marcas plomadas para facilitar la referencia de localización por radiografía.

Estas piezas son móviles, de forma que se puedan ajustar a las características de la mama (mayor o menor volumen) o de la localización del tumor (compresión cráneo-caudal o lateral).

#### 1.9.1.3. Localización mediante estereotaxia

La estereotaxia en la actualidad es el método más exacto para localizar lesiones no palpables de mama ya que permite localizar lesiones con una precisión de +/- 1 mm.

A pesar de que en los años 30 Warren intentó utilizar un método estereotáxico para lograr mamografías, la alta dosis de radiación que precisaba lo invalidó como técnica aplicable a la clínica.

En 1971 Price y Butler describen la fotogrametría, técnica que consiste en la medición sobre un par de radiografías estereoscópicas, lo que permite determinar tamaño, forma, posición y localización de lesiones mamarias pequeñas no palpables con una exactitud de unos 3 mm.

En 1977, el equipo de Bolmgren <sup>(19)</sup> construyó un instrumento de estereotaxia para la obtención de material mediante el método de punción aspiración con aguja fina. Este instrumento constaba de un eje, un tubo de rayos X, una mesa para que se tumbase la paciente en decúbito prono, un equipo de compresión de la mama, un sistema de medida, un instrumento para practicar la biopsia y un calculador. El tubo de rayos X estaba montado sobre un brazo articulado que giraba sobre un eje, de forma que el tubo podía inclinarse +/- 0, 5, 10, 15 y 20 ° respecto a un determinado punto 0.

El eje permitía que el tubo de rayos X, el equipo de punción y el de compresión girasen en un semicírculo en sentido craneal. Además, la altura del tubo de rayos X, el equipo de punción y el de compresión podían ajustarse la mesa mediante un motor eléctrico. La mesa en que se estiraba la paciente estaba sujeta por un pie y en ella existía una abertura circular a través de la cual se pasaba la mama para practicar la biopsia.

Este equipo fue desarrollado y perfeccionado para construir el sistema Mammothest (Fisher Imaging Corporation; Thornton, CO), que constaba de una mesa, con una abertura para la mama, montada sobre una columna vertical. Debajo de la mesa había dos compresores para la mama, uno de ellos fijo, mientras que el compresor fenestrado era móvil. Por debajo se situaba el tubo de rayos X, montado sobre un brazo móvil.

El equipo de compresión, el instrumento de localización estereotáxica y el tubo de rayos X podían moverse para practicar radiografía y biopsias en cualquier proyección mamográfica. Independientemente de la proyección, el tubo de rayos X se angulaba +/- 15° respecto al equipo de proyección.

La exposición a la radiación mediante la estereotaxia es similar a la que se aplica en mamografías convencionales, y aunque es necesario realizar radiografías repetidas, solo está expuesta una zona de 53 x 43 mm, que es la zona de abertura del compresor fenestrado, de forma que no se irradia la totalidad de la mama en cada exposición.

Los equipos actuales de estereotaxia se han desarrollado a partir del sistema Mammotest. Actualmente estos equipos están disponibles en forma de mesa o bien como unidad que se puede acoplar a la mamografía estándar y las imágenes obtenidas mediante película convencional o bien sistema digital.

La localización de las lesiones mamaria mediante la esterotaxia se basa en el principio de triangulación. Una vez se localiza una lesión el tubo de rayos X se desplaza 151 o 201 ° hacia la derecha y la izquierda del eje horizontal. Los cálculos basados en el porcentaje de movimiento de la lesión en las diferentes imágenes permiten la localización de la lesión en las tres dimensiones. Estas tres dimensiones son el eje horizontal o X, el vertical o Y y la profundidad o eje Z.

#### 1.8.1.4. Localización mediante ecografía

La localización de lesiones no palpable también puede realizarse de forma rápida y segura mediante ecografía. Dado que la paciente es situada en posición supina y la mama no es comprimida suele ser una técnica más cómoda para ésta.

La limitación del uso de esta técnica viene dado por las características de la lesión, dado que si esta no es visible por ecografía evidentemente no puede utilizar esta técnica, como ocurre con la mayoría de las lesiones diagnosticadas por calcificaciones

Se puede localizar la lesión mediante la colocación de aguja (para inserción de guía metálica o instilación de contraste, como e comentara más adelante) de forma paralela al transductor y siguiendo un trayecto lo más recto posible desde la superficie cutánea. Todo ello durante la obtención de imagen en tiempo real.

Generalmente la localización mediante ecografía es una técnica más rápida y cómoda que la localización mediante mamografía. En aquellos casos en que la lesión también es visible y se ha insertado una guía metálica, se recomienda la realización de una mamografía posterior que se remitirá a quirófano, para facilitar al cirujano la comprensión de localización de la lesión respecto a la aguja

Dado que en la localización con ecografía la inyección o colocación de guía se realiza, no en dirección paralela a la pared torácica, si no perpendicular, existe un mayor riesgo de migraciones inadvertidas hacia el tórax, por lo que se recomienda la aplicación cuidadosa de la técnica

A pesar de que múltiples estudios abogan por la ecografía mamaria únicamente como una técnica complementaria a la mamografía por su menor especificidad en la valoración de lesiones sólidas <sup>(20)</sup> la utilidad de esta técnica es evidente para localizar lesiones ya caracterizadas.

Otra utilidad de la ecografía es su uso como forma de localización intraoperatoria, esta técnica fue descrita por Fornage en 1994 <sup>(21)</sup>. Los autores que defienden esta aplicación de la ecografía <sup>(22, 23)</sup> argumentan la ventaja que supone poder localizar la lesión a tiempo real con la paciente ya situada en la mesa quirúrgica, así como la confirmación de que la exéresis se ha realizado de forma correcta y con márgenes seguros, todo ello sin la invasión que implicaría la colocación de una guía metálica y con un porcentaje de éxito mayor del 95% (porcentaje de márgenes libres en un único acto quirúrgico).

El éxito de esta técnica se ve limitado en aquellos casos en que las lesiones son isoecoicas ya que los márgenes de la lesión respecto al tejido sano se delimitan con dificultad y en los casos en que el patrón radiológico diagnóstico es el de microcalcificaciones. En este último caso, pero, los índices de detección han aumentado con el uso de transductores de alta frecuencia. A pesar de que las lesiones de 3 mm se pueden localizar el porcentaje de éxito disminuye en lesiones de menos de 6 mm.

Aunque esta técnica inicialmente requiere la presencia del radiólogo en quirófano, con las dificultades de coordinación que esto causa frecuentemente, tras un aprendizaje breve podría ser realizada directamente por el cirujano

#### **1.9.1.5.-Localización mediante TAC o RMN.**

Cuando las lesiones no son fácilmente localizables mediante mamografía puede ser útil la localización mediante TAC <sup>(24)</sup>. Si la paciente está orientada en el TAC de forma que las mamas se sitúen simétricamente, se puede delimitar áreas con aumento de atenuación. Generalmente el TAC solo se usa cuando la lesión es únicamente visible en proyecciones laterales de la mamografía y se encuentra cercana a la pared torácica. Se realizan cortes de un cm de grueso con un intervalo de 1 cm en la zona en que se sospecha que se encuentra la lesión y una vez localizada se puede colocar una guía. Durante el proceso es necesario que la paciente no se movilice para evitar

cambios en la posición de la lesión. Se sitúa una guía o una fina aguja sobre la piel sagitalmente, de forma que no produzca interferencias pero sirva de referencia constantemente para la localización de la lesión.

A diferencia del TAC la resonancia magnética (RMN) ha sido más ampliamente aceptada en su aplicación al diagnóstico y control evolutivo de las lesiones mamarias.

La aplicación de la resonancia magnética tiene en común con la ecografía el permitir el estudio de la mama sin el uso de radiación, aunque para la detección de neoplasias precisa la inyección de gadolinio intravenoso como contraste.

Esta técnica precisa de un mínimo de 20 minutos para conseguir imágenes con un coste económico 5 veces mayor al del resto de pruebas de imagen.

Desde el inicio de su uso con esta finalidad en el año 1985 se ha demostrado que esta técnica tiene una sensibilidad muy elevada para las neoplasias, con un aumento en el diagnóstico de carcinomas ductales in situ especialmente de alto grado. Dado que estas lesiones no se asocian a alta mortalidad se considera que la realización de RMN como screening da lugar a un sobrediagnóstico <sup>(25)</sup> que no se relaciona directamente con un aumento de supervivencia. Aun así, los últimos estudios <sup>(26, 27, 28)</sup> abogan por el uso de esta técnica en casos determinados, como en pacientes de alto riesgo, en los que sí podría mejorar la supervivencia.

El diagnóstico por resonancia de lesiones no detectables mediante otras técnicas de imagen implica la necesidad de usar la resonancia como método guía para la biopsia de dichas lesiones. Las biopsias guiadas por RMN necesitan material muy específico, no disponible en todos los centros, y técnicos altamente especializados por lo que no se trata de una técnica de uso muy extendido.

## 1.9.2. Métodos de marcaje

### 1.9.2.1. Colorante

Se ha propuesto la inyección de diversas sustancias para conseguir localizar las lesiones no palpables peroperatoriamente.

La inyección de colorante fue descrita en 1972 por Simón<sup>(29)</sup>, en la cual, se coloca una aguja fina, guiado mediante eco o mamografía, y se instila, según diversos autores,<sup>(46, 47)</sup> 0.05 o 0.1ml de azul de metileno al 1%. Dado que varios estudios<sup>(30)</sup> demuestran el papel de esta tinción en la destrucción de los receptores estrogénicos se prefiere el uso de la tinción con azul de tolueno junto con el mismo volumen de contraste opaco hidrosoluble.

Inicialmente Simón propuso el uso de contraste liposoluble pero ocasionaba interferencias en la valoración de microcalcificaciones y granulomas en la mama restante. También se usó azul de Evans y verde isocianida, pero posteriormente éstos se abandonaron.

A pesar del claro beneficio que supone que el cirujano pueda ver la lesión, la imposibilidad de controlar la difusión del tinte puede ocasionar una exéresis excesiva de tejido mamario sano.

La localización mediante tinción con carbón fue propuesta en 1983 por Svane.<sup>(31)</sup> Esta técnica consiste en la administración de un carbón inerte y estéril que tiñe el tejido de negro y no se difunde al tejido periférico lo que permite localizar la lesión días o semanas tras la inyección.

La técnica consiste en la inserción de una aguja de 18 gauge por la que se instila un volumen máximo de 0.3 ml de solución acuosa de carbón al 4%.

Las ventajas del uso de cualquier de las técnicas de tinción son el no precisar una curva de aprendizaje excesivamente larga, la posibilidad de mejorar la coordinación entre radiólogo y cirujano dado que no se precisa una punción inmediatamente previa a la cirugía, con el aumento del confort que esto supone para el paciente. Además facilita la localización de la lesión por parte del patólogo<sup>(32, 33)</sup>

Las desventajas de estas técnicas son la distorsión que la tinción produce en la pieza quirúrgica, cosa que puede dificultar la valoración de la lesión. En caso de precisar segundas punciones o en lesiones muy cercanas a la pared torácica la técnica puede ser menos útil. Asimismo se han descrito reacciones granulomatosas al carbón aunque no se ha demostrado que existan diferencias respecto a los resultados estéticos en relación con otras técnicas. En algunos casos se puede observar un efecto “tatuaje” en la piel que en algunos casos las pacientes no toleran.

### 1.9.2.2. Guía metálica

#### a- Tipos de guías metálicas

El uso de guías metálicas se inició en los años 60, siendo el Gold standart para la localización y tratamiento de lesiones mamarias no palpables hasta la pasada década. A pesar de la evolución de las indicaciones y la técnica continúa siendo una técnica princeps en el tratamiento de éstas.

La guía más simple utilizada para localizar preoperatoriamente una lesión es la colocación de una aguja hipodérmica convencional cuyo uso ya fue propuesto por Dodd en 1965<sup>(34)</sup>. Inicialmente la localización se realizaba a pulso, con estimación de la localización de la lesión a partir de las imágenes obtenidas previamente.

En caso de usarse esta técnica es necesario cerciorarse de que la aguja es lo suficientemente larga para superar el grueso de la lesión y que no quede tejido tumoral más allá de la aguja. La ventaja de esta técnica es que es fácilmente reposicionable durante la localización de la lesión. Esta es, asimismo, su principal desventaja ya que fácilmente puede extraerse accidentalmente durante la manipulación quirúrgica. Para disminuir el riesgo de extracción se han utilizado agujas para punción espinal de 22-gauge. Estas agujas se deben utilizar cuidadosamente en la localización de lesiones profundas ya que existe el riesgo de provocar neumotórax yatrógeno.

Con la finalidad de evitar los inconvenientes de las agujas convencionales (fácil movilización y/o extracción involuntaria), se han desarrollado múltiples tipos de agujas con diferentes sistemas para preservar la posición, como los sistemas de anzuelo (también llamadas de arpón o de garfio) o las agujas “ancladas” como las agujas en Jota.

Inicialmente se desarrollaron las agujas en garfio. La primera de este tipo era una aguja que presentaba un anzuelo que protruía más allá del introductor, lo que requería una incisión cutánea<sup>(34)</sup> y no permitía ajustar la colocación de la aguja.

Posteriormente se desarrolló una guía con anzuelo flexible que se introducía mediante un introductor hueco, lo que permite recolocar el introductor antes de expandir el arpón. Dos de los modelos más populares de guía en anzuelo eran la guía de biopsia mamaria de Frank<sup>(34)</sup> y la aguja con anzuelo flexible de Kopan<sup>(35, 36)</sup>. Estas agujas son tan extremadamente delgadas que dificultaban la palpación durante la disección

mamaria, por lo que existía el riesgo de sección de la guía y debía comprobarse radiológicamente la presencia de la guía, incluyendo el anzuelo, en la pieza quirúrgica

El sistema de arpón presenta la ventaja de ser un marcador bastante estable por lo que permite una ayuda táctil al cirujano para su localización intraoperatoria. El garfio o arpón previene la salida de la guía del tejido mamario pero si esta incorrectamente anclado puede desplazarse respecto la lesión a localizar. Este garfio permite el movimiento en una única dirección.

Esta guía tiene una parte más delgada cerca del extremo distal de la aguja y si la lesión se sitúa en esta parte de la aguja se puede localizar rápidamente, pero dado que son guías delgadas pueden cortarse fácilmente durante la disección quirúrgica.

Con la intención de combinar las ventajas de las agujas rectas (por ejemplo agujas hipodérmicas) y de las guías flexibles se desarrollaron las agujas “ancladas”, como las agujas de Homer (1985) <sup>(37,38)</sup>, formada por una aguja recta en cuyo interior hay una guía metálica (o alambre) con una curva cerrada en su extremo (aguja en J). Al avanzar la guía metálica deja la aguja anclada en el tejido, mientras que si se retrae la guía en el interior de la aguja permite ser recolocada las veces necesarias. Una de las características de esta aguja según el autor es la posibilidad de no retirar la aguja, permitiendo una localización más fácil y evitar una eventual transección inadvertida durante la técnica operatoria.

Los más utilizados actualmente son los sistemas compuestos por un mecanismo de dos partes de aguja y guía: son básicamente una aguja hueca por cuyo interior se desplaza una guía-arpón, una guía curvada o una guía en J se pueden resumir en dos tipos de dispositivos.

Los sistemas de guía retráctil en J, cuya aguja exterior puede dejarse situada en la mama permiten una localización intraoperatoria más segura. Por otra parte pueden reintroducirse en la aguja y reposicionarse si es necesario. Como desventaja este tipo de dispositivo no tienen una zona para localización más precisa, como podría ser la zona más estrecha antes descrita en los sistemas de arpón.

Las agujas utilizadas son de 20 gauges. Existen diferentes tamaños de dispositivos aguja/guía.

En el sistema de garfio las agujas están disponibles entre 5 y 9 cm, lo que corresponde a guías de 15 a 25 cm. Están disponibles guías metálicas de monofilamento o trenzadas

Las agujas de las guías retractiles en J están disponibles en 4 tallas: 3, 5, 7 y 9 cm.

La elección del tamaño de la aguja depende de la profundidad de la lesión y del tamaño de la mama. La mayoría de las lesiones se pueden localizar mediante una aguja de 5 cm, pero siempre es preferible una aguja de mayor tamaño que una demasiado corta. Para determinar qué tamaño de aguja se precisa se mide la distancia entre la piel y la lesión en la vista perpendicular a la usada para la inserción de aguja, ya que esto representa la máxima distancia que puede precisarse

#### b. Indicaciones de guía metálica <sup>(39)</sup>

Uno de los principales puntos de interés de estos dispositivos metálicos es la posibilidad de utilizarse para diversos usos.

- La inserción de guías metálicas se utiliza para la localización en caso de biopsias excisionales de lesiones palpables pero cuya exploración no se corresponde completamente a la imagen radiológica, permite la exéresis de lesiones con malignidad ya conocida (permite obtener márgenes terapéuticos con una exéresis mínima de tejido sano) así como la exéresis de lesiones benignas cuya caracterización correcta precisa una biopsia excisional como las cicatrices radiales o los carcinomas lobulillares in situ, o cualquier otro caso en que la BAG hay obtenido una muestra insuficiente
- La inserción de guías metálicas está indicada en todos aquellos casos de lesiones no palpables que requieran una biopsia excisional que no se pueda realizar con el apoyo de una prueba de imagen a tiempo real

#### c. Complicaciones de las guías metálicas.

La localización mediante guía metálica es una técnica segura si se siguen los estándares técnicos establecidos. A pesar de esto existen, dado su carácter intervencionista, no es completamente inocua.

A continuación se detallan los principales riesgos:

- La aparición de un cuadro vaso-vagal, que se da en el 7% de los casos, o incluso episodios de síncope, en el 1%. La ansiedad previa al procedimiento favorece su aparición. Cuando la paciente está situada en decúbito supino estos episodios se dan más raramente. Hay que evitar que el paciente quede solo y en caso de aparecer los síntomas es conveniente situarlos en Trendelemburg y aplicar frío local. En casos extremos hay que interrumpir el procedimiento
- Dolor local y hematoma son complicaciones menores pero frecuentes
- Neumotórax secundario a la inserción de la aguja en cavidad torácica. Esta complicación es algo más frecuente en la localización por ecografía, dado que el ángulo en que se inserta la aguja ya no es paralelo a la pared torácica; así como en pacientes delgadas, en las que se podría producir más fácilmente aunque aparentemente la aguja apenas se hubiera insertado.
- Migración de la aguja, bien tras inserción en el músculo pectoral y por desplazamiento por la contracción muscular (se han descrito desplazamientos intratorácicos o a región cervical), bien inclusión del extremo distal en mamas adiposas.
- Rotura de la aguja durante la manipulación quirúrgica. <sup>(40)</sup> Lo que puede dificultar la exéresis completa de la lesión mamaria. En otros casos se han observado fragmentos metálicos en mamografías posteriores, hecho que se teme se relacione con la aparición de microcalcificaciones posteriormente.

Las series publicadas (demuestran un éxito de la técnica de entre el 88 y el 100% en la localización de lesiones, estando la mayoría de las series por encima del 95%. Uno de los factores clave en el éxito de la técnica es que el cirujano disponga de la máxima información posible en el momento de realizar la exéresis, esto implica la comunicación directa entre el cirujano y el radiólogo. Asimismo, las imágenes obtenidas durante la colocación de la guía deben estar expuestas en quirófano, ya que se ha demostrado que esto, junto a la explicación del radiólogo, mejora la comprensión de la inclinación y profundidad de la guía metálica <sup>(40)</sup>.

Según Besic et als 2002 <sup>(41)</sup> se relaciona con un mayor porcentaje de éxito en la exéresis quirúrgica completa en un único tiempo quirúrgico el partir de una lesión diagnosticada previamente como maligna, las lesiones con imágenes mamográficas espiculadas, con lesiones menores de 10 mm y exéresis de pieza quirúrgica con un peso mayor a 50 gramos y en caso de los carcinomas infiltrantes sin componente in

situ. A pesar de que estos factores favorezcan un resultado óptimo, su ausencia no contraindica el uso de las guías, técnica comprobada y aceptada universalmente.

### 1.9.2.3. Localización radiodirigida (ROLL)

La técnica de localización radioguiada de lesiones ocultas (ROLL) fue introducida en 1998 <sup>(43, 44, 45)</sup> y progresivamente se ha aplicado la técnica para el diagnóstico de diferentes lesiones en cirugía. Desde inicio del siglo XXI se ha aplicado en la localización de lesiones ocultas en la mama. Paganelli et al <sup>(46)</sup> demostraron que esta técnica permite una localización precisa y correcta

Esta técnica se puede dividir en dos partes, la localización radiológica de la lesión e inyección del contraste en un primer tiempo, y la localización intraoperatoria del tejido marcado isotópicamente en un segundo tiempo.

El primer paso de esta técnica consiste en inyectar una sustancia de alto peso molecular, neutro y biológicamente inerte marcada con un trazador marcado isotópicamente en la región de la lesión no palpable.

Estos radiotrazadores se clasifican en función del tamaño de la molécula inerte que se marcará isotópicamente.

En primer lugar se distingue el grupo de partículas de menor tamaño, los nanocoloides, con tamaños comprendidos entre 2 y 20 nanómetros, en el que se incluyen compuestos de albúmina sérica humana (HSA), dextrano o trisulfuro de amonio (este muy usado en los grupos de trabajo de Australia), marcados con tecnecio.

Los coloides de tamaño intermedio, de entre 5 y 80 nanómetros, incluyen la albúmina nanocoloidal, el sulfuro coloidal de tecnecio filtrado, sulfuro de renio y sulfuro de tecnecio estabilizado con gelatina. Este tipo de radiotrazador es el más utilizado por los grupos Europeos.

Por último, los grupos de Estados Unidos utilizan un grupo de coloides con tamaño de partícula superior a los 100 nanómetros, como el sulfuro de tecnecio no filtrado (de 100 a 400 nm) o la albúmina microcoloidal de tecnecio (de más de 1000 nm) que propone el grupo de Milán <sup>(47)</sup>

Los macroagregados de albúmina que se usan como sustancia de alto peso molecular para transportar el isótopo, son partículas de gran tamaño y por tanto quedan retenidas en el lugar de inyección, sin difusión en tejidos circundantes, lo que permite un mayor centraje de la lesión, un descenso en el volumen de tejido sano resecaado y una técnica quirúrgica más rápida y segura <sup>(48)</sup>. Las moléculas de menor tamaño son útiles en aquellos casos en que el interés se centre en el estudio de su difusión (estudio del ganglio centinela que trataremos en próximos apartados)

El isótopo usado más comúnmente es el <sup>99m</sup>Tc-sestamibi y fue el primero en ser aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en gammagrafías. Se ha observado una mayor afinidad de este fármaco hacia las células neoplásicas del cáncer de mama que hacia el tejido mamario normal, probablemente debido a su alto metabolismo y concentración mitocondrial. Así, la gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi ha demostrado una sensibilidad entorno al 85% y una especificidad entorno al 89% <sup>(47)</sup>

La inyección de radiotrazador es guiada mediante ecografía o estereotaxia en función de las características de la lesión.

Tras la inyección se obtienen imágenes gammagráficas en proyecciones anterior (decúbito supino) y lateral de la mama (en decúbito prono con mama colgante) para comprobar la situación del radiotrazador respecto a la lesión objeto de estudio. Al realizar estas imágenes se puede realizar un marcaje cutáneo de los puntos de mayor contaje (hot spot) que orientará cual será la zona de incisión, pero que debe confirmarse posteriormente, al iniciar el tiempo quirúrgico.

Se ha descrito la posibilidad de contaminación del trayecto de la aguja que se relaciona con la textura de la lesión y de la resistencia que ésta opone a la inyección del trazador; pero generalmente no provoca dificultades para la localización de ésta. Para minimizar este riesgo se propone la instilación de un pequeño volumen (0,1-0,5 ml) de suero fisiológico intralesional y al retirar la aguja con lo que se evita el reflujo de radiotrazador.

Cremonesi et al <sup>(49)</sup> demostraron que a pesar de implicar la administración de un isótopo radiactivo se trata de una técnica segura en cuanto a la exposición a radiación a causa de las características técnicas del tecnecio y de la exéresis quirúrgica del tejido que contiene la mayor cantidad de dosis. Según su estudio las manos del

cirujano reciben un 1% de la dosis anual recomendada a la población general y un 10% de la dosis anual recomendada a los trabajadores expuestos, tras 100 cirugías con dicha técnica.

Dado que se trata de una técnica invasiva no está exenta del riesgo de complicaciones entre las cuales hay que recordar las siguientes:

- Inyección del trazador fuera de la lesión, generalmente se da cuando las lesiones son pétreas e imposibilitan la inserción de la aguja, con lo que el radiotrazador se inyecta en el tejido circundante a la lesión. Se recomienda la realización de mamografía intraoperatoria de la pieza quirúrgica en todos los casos, para que, en caso de producirse este problema, se pueda solucionar en el mismo acto quirúrgico.
- Inyección de trazador en el interior de un ducto mamario. En el caso de realizarse mamografía de comprobación tras la inyección se puede identificar una imagen similar a la galactografía. Generalmente es una complicación que queda inadvertida ya que no se observa en la linfogammagrafía.<sup>(50)</sup>
- Complicaciones asociadas a la punción, que también se observan en la inserción de guía metálicas, como la reacción vasovagal y el hematoma.

La localización intraoperatoria del tejido marcado precisa de la colaboración de cirujanos y especialistas en medicina nuclear y es lo que se denomina cirugía radiodirigida. El rastreo intraoperatorio se realiza mediante una sonda isotópica portátil o sonda gamma. Estas sondas portátiles constan de un cabezal fabricado en material semiconductor, al cual se adapta un colimador que, a modo de diafragma, dota a la sonda de resolución espacial y direccionalidad.

El cabezal transforma la radiación gamma emitida por el ganglio centinela en una señal eléctrica que es ampliada, filtrada y convertida en “cuentas o impulsos por segundo” (cps), una unidad electrónica de procesado, lo que permite medir la radioactividad emitida por el tejido que se va rastreando.<sup>(47)</sup>

Actualmente en el mercado existen diferentes modelos de sonda gamma, que varían tanto en ergonomía y tamaño como en sensibilidad y resolución, datos que influyen en el resultado final de la técnica y que deben ser considerados al elegir entre los diferentes modelos disponibles

## 1.10. TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA Y BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA (BGC). TÉCNICA DE SNOLL.

Se denomina técnica de SNOLL (Sentinel Node-Occult Lesion Localization) a la técnica que combina la cirugía conservadora tanto a nivel local (tumorectomía) como regional (biopsia del ganglio centinela) mediante el uso de localización mediante radioisótopos. La aplicación de esta técnica es el resultado de la evolución de dos conceptos: el tratamiento conservador del cáncer de mama considerado como oncológicamente equiparable a la mastectomía por una parte, y la descripción y desarrollo del concepto de ganglio centinela como oncológicamente válido para el estudio y tratamiento de la enfermedad regional.

### 1.10.1. Tratamiento conservador del cáncer de mama

La cirugía conservadora de la mama es la mejor opción en aquellos casos de cáncer en estados iniciales, ya que permite conservar una mama estéticamente correcta y es una cirugía radical ya que extirpar el tumor con amplios márgenes. El principal temor en este tratamiento es la eventual aparición de recidivas locales y las posibles metástasis a distancia que esto ocasionaría.

A pesar de la amplia experiencia que acumularon Spitalier y Amalric en el Instituto del Cáncer de Marsella en el tratamiento conservador del cáncer de mama <sup>(51)</sup>, no se aceptó universalmente este tratamiento hasta 1969 cuando se obtuvieron los resultados de un amplio estudio propuesto por la OMS.

Tras varios años de estudios con comparaciones entre mastectomía y cuadrantectomía más radioterapia <sup>(52, 53,54, 55, 56, 57)</sup>, la National Institutes Of Health Consensus Conference, concluyó en 1991: *“el tratamiento conservador de la mama es un método apropiado para pacientes con cáncer de mama en estadio I y algunos del estadio II, y es preferible porque conservando la mama proporciona una supervivencia equivalente a la mastectomía”*

Los estudios clínicos del Instituto del Cáncer de Milán y del NSABP difieren en el tipo del tratamiento local y el tamaño del tumor tratado, pero la supervivencia global cuando se compara la mastectomía con la cirugía conservadora, no varía en ambos estudios.

Indicaciones de la cirugía conservadora de la mama

- 1.- Ha de tratarse de tumor palpable o radiológicamente localizable (T0-T2) para poder localizar con seguridad la lesión.
- 2.- La exéresis de tumor, junto con márgenes, ha de constituir menos de una quinta parte del volumen de la mama, pero hay que considerar que la quimioadyuvancia actualmente permite rescatar un número de mamas muy elevado que antes habrían precisado mastectomía. Generalmente se considera el límite de 2,5 o 3,5 cm, pero siempre hay que considerar la relación entre el tamaño tumoral y el tamaño de la mama.
- 3.- Es necesario poder contar con un equipo médico (cirujanos, radioterapeutas) entrenado.
- 4.-El tratamiento conservador puede aplicarse tanto al carcinoma ductal como al resto de tipos histológicos.

#### Contraindicaciones de la cirugía conservadora de la mama

- 1.-Lesiones multicéntricas y multifocales en que no se puede realizar cirugía conservadora con intención curativas, como las microcalcificaciones difusas que se extienden a más de un cuadrante
- 2.- Neoplasias en mamas con otras lesiones de alto riesgo (displasias difusas de alto grado, hiperplasias atípicas)
- 3.- Pacientes en que no se pueda realizar radioterapia postoperatoria, ya que según la literatura se precisa de esta para disminuir el riesgo de recidiva local y alcanzar cifras de supervivencia libre de enfermedad iguales a la de la mastectomía. <sup>(54, 54)</sup>
- 4.-Tumores de gran volumen que no responden de forma adecuada a la quimioterapia neoadyuvante.
- 5.- Pacientes en que no se pueda realizar un adecuado seguimiento clínico y/o radiológico de la mama restante.
- 6.- Gestantes en el primer o segundo trimestre, ya que la teratogenicidad impediría los tratamientos adyuvantes necesarios.

Las conclusiones a las que llegan los ensayos clínicos <sup>(57, 58, 59, 60)</sup> que valoran el tratamiento conservador frente a la mastectomía son.

La exéresis local del tumor asociada a la radioterapia permite control local y supervivencia similar a la mastectomía (NIVEL DE EVIDENCIA I)

El riesgo de recaída local en cirugía conservadora aumenta en los siguientes casos:

- no realización de radioterapia postoperatoria (NIVEL DE EVIDENCIA I)
- afectación de márgenes quirúrgicos en la tumorectomía (NIVEL DE EVIDENCIA II.3)
- existencia de componente intraductal extenso (NIVEL DE EVIDENCIA II.3)

El riesgo de recaída local en la cirugía conservadora NO aumenta en los siguientes casos.

- Afectación clínica de la axila (NIVEL DE EVIDENCIA I)
- Tumores localizados en cuadrantes centrales (NIVEL DE EVIDENCIA II.3)

#### 1.10.2. Estudio de la enfermedad regional. Biopsia del ganglio centinela

Dado que la afectación ganglionar es el factor pronóstico más importante en la supervivencia de los pacientes afectos de cáncer de mama, la valoración y el tratamiento de las adenopatías axilares es básico, tanto para el pronóstico como para la planificación de la terapéutica de estas pacientes.

Durante muchos años la clínica, la palpación axilar, ha sido el principal método de valoración preoperatoria de la presencia o ausencia de afectación axilar. Este método es claramente insuficiente, ya que el 65% de las adenopatías palpables no presentan afectación metastásica mientras que el 25% de las axilas clínicamente sanas presentaban afectación metastásica ganglionar en el estudio histológico. Debido a la disociación clínico-histológica se hace imprescindible el estudio de las adenopatías axilares por mejores métodos. Se considera parte del tratamiento inicial del cáncer de mama el estiaje de la axila mediante la toma de muestras selectivas, en los casos

posibles, mediante biopsia de ganglio centinela, o, cuando esto no sea posible, mediante la linfadenectomía axilar.

Los albores de la técnica del ganglio centinela se sitúan a principios del siglo XX, en 1907 Jameson y Dobson<sup>(63)</sup> describen la glándula primaria como aquella a la que se dirigen inicialmente las células tumorales iniciando el modelo mecanicista según el cual las células tumorales se distribuyen por el sistema linfático de forma ordenada y por tanto previsibles. En 1960 Gould<sup>(64)</sup> acuña el concepto de ganglio centinela como “el primer ganglio encontrado por los vasos linfáticos que drenan el tumor”

En 1976 Cabañas<sup>(65)</sup> aplica este concepto al estudio de los pacientes afectados de cáncer de pene, con la finalidad de evidenciar un drenaje linfático específico y recomendar la biopsia sistemática de este ganglio con la finalidad de decidir la necesidad de una linfadenectomía regional. En las mismas fechas Morton<sup>(66)</sup> inicia la realización de gammagrafías en aquellos casos en que la vía de drenaje linfática era dudosa.

Tras el trabajo de Cabañas, otros investigadores iniciaron el estudio de la validez del concepto en otras patologías.

En 1998, Flett y cols, iniciaron estudio en perros, en los que usaron un colorante azul y coloide radioactivo para mapear in Vitro los patrones de drenaje mamario. Este estudio concluyó que por medio de la gamma cámara lograron detectar el 90-100% de los ganglios linfáticos más radiactivos.

Morton y cols<sup>(66)</sup> demostraron el 1992 la utilidad de la aplicación del estudio del ganglio centinela en otros cánceres, iniciando un nuevo enfoque del tratamiento oncológico del melanoma.

Los primeros en obtener resultados compatibles con la aplicación de la técnica de ganglio centinela en el cáncer de mama fueron Krag et Vols<sup>(67)</sup> en 1993 y Giuliano en 1996<sup>(68)</sup>.

Krag y cols, después de efectuar la inyección peritumoral de una solución coloide ligada al tecnecio 99, utilizaron un detector de rayos gamma e identificaron el ganglio centinela en 18 pacientes sobre un total de 22 en estudio (81%), con una exactitud del 100% en la predicción del estado de los ganglios axilares.

Desde 1993 quedo establecido un consenso internacional en cuanto al concepto del ganglio centinela y la importancia de su biopsia, esto se basó en dos premisas:

1) la existencia de un patrón ordenado y previsible de drenaje linfático hacia el territorio de un ganglio regional

2) la función del primer ganglio como filtro efectivo para las células tumorales.

Este concepto del ganglio centinela, fundado en la teoría de Halsted de que la diseminación tumoral se hace paso a paso a partir de un cáncer locoregional, refuerza el concepto acerca de la afección del ganglio centinela como indicador de enfermedad a distancia y, por esa razón, su biopsia es una herramienta de estadificación importante para la selección de pacientes para un tratamiento sistémico adyuvante.

Turner y cols<sup>(69)</sup>, informaron a partir de diversos exámenes anatomopatológicos de ganglio centinela y no centinela en el cáncer de mama, que si el ganglio centinela está libre de tumor, la probabilidad de afectación del no centinela es de 1:1087, dato que contribuyó a dar mayor seguridad al uso de este método, ya sea colorante azul o con radiocoloide.

En el cáncer de mama el objetivo fundamental de la aplicación del ganglio centinela es reducir la morbilidad asociada a la realización sistemática de la linfadenectomía axilar reglada permitiendo un correcto estudio de la posible afectación ganglionar con las connotaciones pronósticas que esto conlleva.

La aplicación de la técnica de ganglio centinela fue validada en nuestro centro tras un trabajo prospectivo realizado entre el año 1997 y el año 1999<sup>(70)</sup> que se basó en el estudio de 132 casos en los que, tras localizarse y biopsiarse los respectivos ganglios centinelas, se realizó linfadenectomía axilar a tres niveles en el mismo acto quirúrgico.

Este estudio demostró una sensibilidad de la técnica del 96%, un valor predictivo negativo del 97,3% y una tasa de falsos negativos del 4%, parámetros todos dentro de los establecidos por la literatura.

En la actualidad, estudios en curso intentan demostrar la utilidad del estudio del ganglio secundario para minimizar las linfadenectomías negativas realizadas tras demostrar ganglios centinelas afectados.

### 1.10.2.1. Técnica de localización de ganglio centinela

El marcaje del ganglio centinela se puede realizar mediante dos tipos diferentes de marcadores: los colorantes vitales y los radiofármacos o radiotrazadores

#### 1.10.2.1.1. Colorantes vitales

El marcaje con colorante fue la técnica inicialmente usada en el desarrollo de la técnica del ganglio centinela y en la actualidad se considera una técnica complementaria al uso de radioisótopos<sup>(71)</sup>

Se han descrito numerosos colorantes vitales, como el azul de metileno, el verde indocianina o el carmín índigo pero no todos son aplicables a la localización del ganglio centinela.

El azul de metileno tiene una mala difusión por vía linfática lo que lo invalida para su uso en esta aplicación. Para ser un buen marcador linfático el colorante ha de ser apolar, poco hidrosolubles, como el azul de isosulfán (Linfazurín®) que ya utilizó Morton en descripción de la técnica aplicada al estudio de melanoma y azul vital (patent blue-V), dos de los colorantes más frecuentemente utilizados.

La tasa de localización mediante esta técnica se sitúa en torno al 85%, por lo que no se trata de la técnica ideal.

Hay que recordar que el uso de esta técnica se puede complicar con la aparición de reacciones de alergia y anafilaxia. Los síntomas se inician entre 15 y 20 minutos tras la inoculación y puede presentarse como una reacción leve hasta formas severas de anafilaxia.

Otras complicaciones del uso de esta técnica son la desaturación peri operatoria y la tinción cutánea. La desaturación se debe a que el transporte del colorante por el sistema venoso interfiere la lectura del pulsioxímetro, y no guarda relación con desaturaciones reales de la paciente. La tinción cutánea que puede aparecer en las primeras dos, tres semanas y la coloración de la orina carecen de gravedad pero suelen ser mal toleradas por la paciente.

Las limitaciones del marcaje con colorante son la necesidad de una disección axilar más amplia para poder localizar los ganglios teñidos y la imposibilidad de localizar los ganglios extraaxilares aunque su uso no se ha descartado por completo en combinación con los radiotrazadores para optimizar sus resultados.

#### 1.10.2.1.2. Radiofármacos

La utilidad de los coloides en la linfogammagrafía es conocida desde hace años. En 1969 Kazem y cols informan del interés de esta técnica para la visualización y el valor pronóstico del estado de los ganglios paraesternales en pacientes con cáncer de mama y, posteriormente, Ege confirma su rendimiento en una serie amplia de pacientes, estableciendo que la técnica permite el estudio simultáneo de la función linfática y de la anatomía de regiones no accesibles por otras técnicas diagnósticas.

En 1993, Krag <sup>(67)</sup> y cols inician el uso de trazadores isotópicos para la localización del ganglio centinela en el cáncer de mama. Introdujeron el uso de estas partículas las cuales, tras ser inyectadas en el espacio intersticial son absorbidas en pequeña proporción por los vasos linfáticos y alcanzan rápidamente los ganglios linfáticos, donde son atrapadas por los macrófagos mediante un proceso de fagocitosis.

El comportamiento biológico de los coloides depende de las propiedades físico químicas de la partícula, de las características biológicas del organismo que recibe la partícula y de los factores técnicos, es decir la metodología empleada.

➤ Propiedades físico-químicas:

Tamaño de partícula: influye en el comportamiento de los coloides inyectados por vía intersticial.

Tras la inyección intersticial los coloides radioactivos son aclarados por el drenaje linfático a una velocidad inversamente proporcional al tamaño de la partícula. Así pues, en primer lugar las partículas de menor tamaño, con diámetros del orden de algunos nanómetros, son aclaradas del sitio de inyección con mayor velocidad, atraviesan los capilares sanguíneos y acceden a la circulación sistémica; a continuación drenan las del tamaño intermedio, que atravesarán los capilares linfáticos y quedarán atrapadas en el ganglio, mientras que las partículas mayores, pueden incluso permanecer largo tiempo retenidas en el lugar de inyección, con un aclaramiento mucho más lento hacia los canales linfáticos.

Dado que estos trazadores no fueron diseñados inicialmente con la finalidad de detectar el ganglio centinela no existe una partícula que cumpla con todos los

requisitos, por lo que generalmente cada centro se adapta al uso de aquella partícula con la que consiguen mejores resultados.

Número de partículas inyectadas. Influye tanto en la tasa de absorción desde el sitio de inyección como en la fagocitosis por los macrófagos de los ganglios.

➤ Factores biológicos

Activación de los macrófagos. Está ligada a numerosos estímulos como las inmunoglobulinas, factores del complemento, endotoxinas, partículas coloidales. En ciertos estados, como la infección o la invasión tumoral temprana, el aclaramiento se ve aumentado, seguramente por la activación de macrófagos, lo que se traduce en un aumento de la captación del radiotrazador. En cambio, en los casos de depresión de la activación fagocítica, como en la invasión tumoral tardía o tras la administración de radioterapia, disminuye la captación.

➤ Factores técnicos

Lugar y vía de inyección. El lugar de inyección es un factor básico para la obtención de un resultado óptimo. La inyección en el lugar anatómico apropiado permite observar de forma reproducible los ganglios linfáticos de la región a estudio. Además, el aclaramiento de la actividad en la zona de inyección y su distribución con el tiempo, varían según la región anatómica.

Se describen la vía superficial (intra/subdérmica y la periareolar) y la profunda (peritumoral e intratumoral).

La mayoría de los autores realizan la linfogammagrafía mediante la inyección del trazador repartido en 2-4 puntos en el tejido mamario peritumoral. Independientemente del cuadrante en el que se localice el tumor, la administración peritumoral del radiocoloide produce una alta tasa de visualización de la cadena mamaria interna, de hasta un 30%.

La inyección intratumoral es para algunos autores la mejor técnica para visualizar el drenaje linfático del tumor. Generalmente se utilizan grandes volúmenes (mínimo de 4ml) y altas dosis (hasta 10 mCi) de radiocoloide. El fin de utilizar volúmenes elevados es aumentar la presión intratumoral y forzar el flujo linfático desde el tumor, aumentando así la probabilidad de visualizar las vías linfáticas y ganglios. La fracción de radiocoloide inyectado

intratumoralmente que abandona el tumor a través del sistema linfático alterado es mínima debido a la virtual ausencia de sistema linfático dentro del tumor, lo que exige la utilización de altas dosis. Entre las desventajas de esta técnica esta la lentitud con que se visualizan las vías y ganglios linfáticos y la posible extensión de células tumorales a lo largo del trayecto de la inyección, aunque esta tema es objeto de controversia sin haber podido confirmarse. (72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79,83)

Respecto a la vía de administración superficial (intradérmica o subdérmica), su uso está muy defendido en ciertos estudios (71, 79, 80, 81, 82) dado que la posibilidad de visualizar un vaso linfático y ganglio es más elevado con esta técnica. Esto se debe a que el tejido linfático desde la piel es más rico y más rápido que el drenaje desde el resto del parénquima mamario. El ganglio centinela con esta técnica puede visualizarse a los 20 o 30 minutos de la inyección, cosa que agiliza el estudio. Se administra una dosis variable entre 0.3 y 0.6 mCi (11-22MBq) en 0.15-0.3 ml en la piel situada sobre el tumor. Como ventajas destacan su facilidad de realización, el bajo volumen inyectado en una dosis única, la rápida visualización de las vías de drenaje linfático y la baja dosis administrada. Como inconveniente, la inyección subdérmica, por si sola, subestima la visualización de ganglios linfáticos fuera de la axila, con una incidencia baja (<2%) de visualización de la cadena mamaria interna. Con la inyección de trazador en la región periareolar se consigue también la localización del ganglio centinela. Sin embargo, esta vía de administración puede mostrar sitios de drenaje de mama “per se” más que un drenaje específico del tumor.

Algunos estudios (72, 79, 80) comparan las dos vías de administración más admitidas actualmente, la peritumoral y a intra/subdérmica. Ambas presentan resultados similares en cuanto a sensibilidad para detectar el ganglio centinela, pero la peritumoral ofrece mayor porcentaje de detección de los ganglios de la cadena mamaria interna. Cuando el objetivo es valorar el estado de la axila con el fin de indicar o no la linfadenectomía axilar, la inyección superficial (intradérmica o subdérmica) identifica adecuadamente el ganglio centinela en este territorio linfático. Si se pretende estatificar a la paciente en función de la presencia o ausencia de metástasis ganglionares para planificar correctamente su tratamiento global, la inyección peritumoral sería la indicada, ya que solo de

esta manera podremos confiar en que la ausencia de drenajes infrecuentes (mamaria interna, supraclavicular...) se corresponde con que el tumor no drena en esos territorios.

El tejido es más abundante en las capas superficiales de la piel por lo que aparentemente la vía subdérmica es la que mejor facilita la distribución, pero existen múltiples trabajos con factores a favor y en contra de ambas vías por lo que no existe un acuerdo establecido sobre la mejor vía

Tanto la técnica de inyección como la de la cirugía radiodirigida no presentan diferencias remarcables respecto a las técnicas descritas en el apartado de la técnica de ROLL

### 1.10.3 Técnica combinada: SNOLL.

La publicación del método de inyección intralesional de los radiocoloides en la biopsia de ganglio centinela, por parte del grupo del Netherlands Cancer Institute de Amsterdam, inicio el uso combinado de esta técnica con la de la localización radioguiada de la lesión oculta conocida (ROLL), al uso combinado de estas dos técnicas se conoce como SNOLL, y, a pesar de que no fue su indicación inicial, trabajos recientes avalan el uso combinado de la radiolocalización con la biopsia del ganglio centinela.

Uno de los puntos de interés de esta técnica es la posibilidad de disminuir la agresión prequirúrgica ya que permite que con una única inyección se pueda inocular radiotrazador para la localización tanto de la lesión no palpable como del ganglio centinela; mientras que con la alternativa, guía metálica sobre la lesión y radiotrazador para la localización del centinela se precisa más tiempo para la localización prequirúrgica y mayor grado de agresión.

Inicialmente los trabajos del equipo de Milán (Luini<sup>(44)</sup>) aplicaban dos radiotrazadores en la misma inyección. Monti<sup>(84)</sup>, en su serie de 959 pacientes utiliza un radiotrazador con menor difusión con la finalidad de marcar la lesión mamaria, macroagregados de albúmina sérica humana marcada con Tc99m de 10-15° micrómetros; y otro más móvil

para que se distribuya a los ganglios linfáticos, con macroagregados de albúmina sérica de tamaño inferior, en el orden de 0.1-0.8 micrómetros.

Otros autores inyectan <sup>(88)</sup> dos radiotrazadores, usando para localización de LNP macroagregados de albúmina sérica y para la localización del GC nanocoloides.

A pesar de estos estudios, múltiples autores describen <sup>(85, 86, 87, 89)</sup> amplias series en que ha detectado con éxito tanto la lesión mamaria como la ganglionar mediante la inyección de un único radiotrazador (nanocoloides)

En el estudio de validación de la técnica SNOLL que se realizó en nuestro centro (Mariscal et al 2009) <sup>(90)</sup>, en el grupo ROLL se utilizó una única inyección intratumoral del trazador para la localización de la LNP y la BGC, evitándose la necesidad de la guía metálica

En el grupo guía metálica, se realizó primero la colocación de la guía para la localización de la LNP y posteriormente se efectuó la inyección intratumoral del trazador para la BGC.

Se utilizaron dos tipos de radiotrazadores en función de la edad de la paciente, su constitución, las características de la lesión y el método de administración. Así se empleó un trazador de molécula grande, microcoloide de estaño con tamaño de partícula de 0,05-0,6 µm, o de molécula pequeña, nanocoloide de albúmina con tamaños de partícula inferiores a 80 nm., marcados con <sup>99m</sup>Tc. Se prefirió una molécula pequeña para pacientes mayores de 60 años o de constitución grasa, o en los casos en los que el radiofármaco se administró guiado por estereotaxia, casos en los que nuestra experiencia ha observado un peor índice de detección



## 2.-ESTUDIO PILOTO

---

---



Como trabajo preliminar a la aplicación sistemática de la técnica de ROLL en las microcalcificaciones malignas se realizó en la Unidad de Patología Mamaria de HUGTIP un estudio prospectivo randomizado aleatoria que presentamos a continuación. Dicho trabajo fue presentado como trabajo de suficiencia investigadora, siendo valorado como apto por el tribunal evaluador.

- **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO PILOTO**

La evolución de las técnicas de localización de las lesiones no palpables ha permitido tratar de forma rápida, segura y con secuelas mínimas un alto número de casos de casos.

La clásica técnica de localización mediante guía metálica ha demostrado su utilidad y fiabilidad pero presenta algunas desventajas, como el riesgo de extracción involuntaria durante su manipulación. La novedosa técnica de ROLL permite evitar este inconveniente y múltiples estudios abogan por su fiabilidad.

La falta de estudios que valoren esta técnica en una situación más compleja, la presencia de microcalcificaciones no asociadas a nódulo, nos ha llevado a iniciar el presente estudio para confirmar la seguridad de la técnica de ROLL en estos casos.

Hipótesis de trabajo:

La localización radioguiada de lesiones no palpables (ROLL) en las neoplasias mamarias que debutan mamográficamente como microcalcificaciones es una técnica con validez y efectividad semejante a la localización de estas lesiones mediante guía metálica.

- **OBJETIVOS DEL ESTUDIO PILOTO**

- 2..1. Objetivo principal: El objetivo principal de este trabajo es determinar la eficacia de la técnica de ROLL en la detección intraoperatoria de neoplasias de mama que debutan como microcalcificaciones en la mamografía.

## 2..2. Objetivos secundarios:

- determinar las diferencias en el tiempo de localización radiológico y quirúrgico entre ambas con la finalidad de identificar la vía técnicamente más sencilla y aplicable.
- determinar la radicalidad quirúrgica (necesidad de reintervenciones y éxito en la localización del ganglio centinela) con la finalidad de identificar la técnica oncológicamente más segura.

## • POBLACIÓN Y MÉTODOS

### 2..1. Población muestral del estudio

Este es un trabajo prospectivo randomizado realizado por la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre mayo del 2004 y abril del 2007. Para todos los casos fue necesaria la colaboración de todos los departamentos médicos implicados en el tratamiento de estas pacientes: cirujanos, radiólogos, medicina nuclear y laboratorio de anatomía patológica. Un radiólogo staff y cirujanos staff con experiencia en patología mamaria participaron en el estudio que fue aprobado por el Comité de ética e investigación científica de nuestro hospital.

### 2..2. Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de mama mediante mamografía en que se observaron micrometástasis, con confirmación histológica obtenida mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia o core biopsia y a los que se indicó tratamiento quirúrgico conservador con localización preoperatoria y biopsia de ganglio centinela. Se excluyeron los pacientes con tumoración palpable que no precisaban localización así como los tumores no palpables que presentaban otras formas de presentación radiológica como nódulo o distorsión del patrón mamográfico. Además, aquellos pacientes en los que la biopsia de ganglio centinela no estaba indicada según nuestro protocolo también fueron excluidos: carcinomas multicéntricos, biopsia mamaria excisional previa, cirugía mamaria previa no oncológica, embarazo, cáncer de

mama localmente avanzado, cáncer de mama multifocal, o tratamiento previo neoadyuvante.

### 2..3. Consideraciones éticas.

Todos los pacientes dieron su consentimiento al procedimiento tras ser informadas de las características del estudio y de la confidencialidad de los datos. Una vez las pacientes dieron su consentimiento, fueron randomizadas en tratamiento con una de los dos técnicas de localización de nódulo no palpable: ROLL o localización con arpón. En todos los casos se realizó localización de la lesión guiada mediante ecografía o estereotaxia. Dado que la ecografía es un método más rápido y sencillo, se escogió esta técnica de imagen siempre que la lesión fuera visible mediante ella.

### 2..4. Técnica de localización radiodirigida (ROLL)

Se inyectó una dosis de 74 Mbq de radio fármaco coloide con tecnecio Tc-99m tanto para la localización radioguiada del nódulo no palpable como para la biopsia del ganglio centinela. Esta dosis se distribuyó en varios puntos en aquellos casos de microcalcificaciones extensas (>3.5 cm).La inyección se realizó entre 3 y 16 horas antes de la cirugía. En todos los casos la inyección intratumoral de coloide se realizó mediante una aguja de 22 a 25 gauge de 4 a 10 cm de longitud. Las pruebas de imagen para guiar la inyección se realizaron mediante mamografía analógica (MammoDiagnost UC, Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) con un sistema estereotáctico (Cytoguide, Smith-Roentgen, Frankfurt, Germany) o mediante ecografía (Sequioa 512, Imgegate, Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) con sonda 13 Mhz. Cuando la ecografía se demostró la administración intratumoral mediante el aumento de la ecogenicidad en el interior de la lesión. La duración del proceso de localización de la lesión se calculó como el tiempo entre la colocación de la paciente en la camilla hasta la inyección del radiotrazador.

### 2..5. Técnica de localización mediante guía metálica.

En todos los casos, la localización con arpón se realizó el mismo día del procedimiento quirúrgico. La lesión no palpable se señalaba mediante la inserción de un arpón con guía, guiada por técnica de imagen (estereotaxia o ecografía). El arpón de localización re-dirigible (Bard Dualok, Covington, GA.

USA) tiene una configuración en doble hélice y un cierre, con fin en doble arpón, y encajado en una aguja de inserción de 20 gauge. El arpón se situaba a través de la lesión, que se superaba en no más de un cm. En el caso de microcalcificaciones extensas (>3,5 cm) se usaron agujas en corchete para delimitar los bordes mamográficos de la lesión. Se confirmó la colocación correcta del arpón mediante la realización de mamografías adicionales en proyecciones cráneo-caudal y oblicua, o mediante la realización de ecografía durante el proceso de colocación del arpón. La duración del proceso se calculó de la misma forma que en ROLL.

#### 2..6. Técnica de localización del ganglio centinela

En todos los casos, la localización del nódulo no palpable se realizaba en el mismo acto quirúrgico que la biopsia del ganglio centinela. En el grupo ROLL, una única inyección de trazador intratumoral se aplicó para la localización de ambas lesiones. En el grupo de localización con arpón, la inyección de trazador intratumoral con identificación de ganglio centinela para detección con sonda gamma se realizó primero e inmediatamente después se realizó la colocación del arpón. Se usó el radiocoloide con Tecnecio Tc 99m con partículas de dos tamaños diferentes: una gran molécula con estaño coloide de 0.05 a 0.6 o una pequeña molécula de albúmina coloide de < 80 nm. La elección de un u otro trazador se decidió en función de la edad del paciente, de su hábito corporal, de la morfología de la lesión y de la técnica de imagen utilizada para la inyección intratumoral. La molécula pequeña de radiocoloide se prefirió en aquellos casos de pacientes obesos, de más de 60 años y cuando la administración de trazador se realizó mediante estereotaxia, lo que, en nuestra experiencia, dificulta la detección de la lesión. La gammagrafía preoperatoria se realizó al menos dos horas tras inyección usando una CamStar gamma camera (3000 AC/T, General Electric Company, London, UK) par localizar el nódulo mamario en el grupo ROLL y el ganglio centinela en ambos grupos. La cirugía se realizó entre 3 y 22 horas tras la inyección.

#### 2..7. Técnica quirúrgica.

Se realizó un procedimiento quirúrgico conservador estándar para el tratamiento del cáncer de mama con la paciente bajo anestesia general. Para la técnica ROLL se utilizó una gamma sonda portátil (Navigator GPS, USSC-Tyco, Norwalk CT, USA) con un detector 11mm. La incisión cutánea se realizó sobre el punto que

mostraba mayor contaje gamma (punto caliente), que correspondía a la proyección del foco de actividad de la lesión. Revisando mediante la sonda la actividad en los cuatro cuadrantes, se confirma la exéresis más allá del foco de actividad. Tras la exéresis de la lesión, se revisa el tejido restante con la sonda gamma para extraer cualquier foco residual de actividad (>10% del máximo encontrado en la pieza). En la técnica del arpón, ésta se usa intraoperatoriamente para guiar a la disección del tejido hasta allá donde está situado el garfio distal. Se extrae el tumor mediante disección cilíndrica. En ambos grupos, la pieza se orientó espacialmente y se envió al Departamento de Radiología, donde se realizó una radiografía para confirmar la inclusión de la neoplasia en la pieza. La duración de la cirugía se estableció como el tiempo entre el principio de la incisión medida en la hoja de anestesia, hasta la exéresis completa de la pieza quirúrgica. En todos los casos, la biopsia del ganglio centinela se realizó durante el mismo procedimiento, usando la misma incisión sobre la mama o una incisión separada en la región del ganglio centinela (axilar o extraaxilar). La identificación del ganglio centinela se realizó mediante la misma sonda gamma. Tras la biopsia del ganglio centinela, el espécimen resecado se remitió al Departamento de Patología para valoración intraoperatoria. En aquellos casos en que la biopsia intraoperatoria del ganglio centinela fue positiva se realizó la linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico, siguiendo el protocolo habitual en nuestro centro.

#### 2..8. Radiografía de la pieza

Para confirmar la inclusión de la neoplasia en la pieza quirúrgica y medir los márgenes desde el borde de la lesión, se realizan radiografías en proyecciones laterales, oblicuas y cráneo-caudales en todos los casos. En aquellos casos en que la neoplasia se identificó mediante ecografía se realizó una nueva ecografía de la pieza. Se usaron imágenes de mamografía para determinar la máxima distancia desde el centro de la lesión hasta el límite de la pieza, lo que indica la cantidad de tejido extirpado y la diferencia entre la máxima y la mínima distancia desde el límite de la lesión hasta el límite de la pieza quirúrgica, lo que indica la concetricidad. Posteriormente la pieza se remite al Departamento de Patología. En el grupo de ROLL, se inserta una aguja en la lesión para facilitar el estudio patológico. Se define margen libre como aquel en que se encuentra al menos 1 cm

de distancia entre el límite de la lesión y el límite de la pieza, tanto en el estudio radiológico como patológico

#### 2..9. Estudio estadístico.

Los pacientes fueron asignados en dos grupos siguiendo una tabla randomizada. El objetivo principal del estudio era determinar la relación entre las variables clínicas y la efectividad de las dos técnicas. Se describen los siguientes parámetros: medida de los hallazgos radiológicos, datos relacionados con la localización de la lesión no palpable ( método de localización, tiempo necesario para la localización preoperatoria, complicaciones durante el proceso de localización preoperatoria), datos quirúrgicos ( tiempo necesario para la exéresis completa de la lesión no palpable, logro de márgenes quirúrgicos correctos, necesidad de reintervenciones posteriores, sea para re-excisión o para mastectomía), datos en relación a la biopsia ganglionar (índice de detección, número de ganglios por paciente, localización del ganglio centinela) y datos anatomopatológicos de la lesión y de la adenopatía.

El estudio estadístico se realizó mediante calculadora de código abierto Open Epi versión 2. Se realizó un estudio descriptivo de los datos y posteriormente las asociaciones entre variables se evaluaron con test de Chi-cuadrado con corrección de Fisher para las variables cualitativas y Test de T de student con corrección en función de la varianza para la comparación entre variables cualitativas y cuantitativas. En casos de no aplicabilidad se usaron test no paramétricos. La significación estadística se marcó en valor p de menos de 0.05 para todos los análisis.

## 2.4 RESULTADOS DEL TRABAJO PILOTO

Se inició el estudio con un total de 134 pacientes diagnosticados de cáncer de mama no palpable con diferentes formas de presentación radiológica, dieron su consentimiento y fueron randomizadas, De estos, un total de 30 pacientes habían debutado en las imágenes mamográficas como microcalcificaciones, estos fueron los pacientes seleccionados para el presente estudio. Diez pacientes fueron seleccionadas para el grupo de localización de lesión oculta mediante técnica de ROLL y 20 para el grupo de detección mediante arpón. En todos los casos se

había identificado la lesión mediante mamografía y confirmado el diagnóstico histológico mediante core-biopsia.

Para establecer la homogeneidad de ambos grupos se valoraron los siguientes parámetros:

-Edad de presentación

La media de edad de estos 30 pacientes fue de 52,23 años de 54, 6 en el caso del grupo de localización mediante ROLL y 52.4 en el grupo de localización mediante arpón, sin diferencias entre ambos grupos.

-Tamaño de la lesión en la mamografía diagnóstica.

El tamaño medio de la lesión según la valoración por mamografía fue de 24.36 mm en total, de 23 mm en grupo ROLL y 25 en el grupo arpón, sin diferencias entre ambos grupos ( $p>0.5$ ).

-Estadio tumoral.

La mayoría de los casos de ambos grupos presentaban estadios tumorales bajos. En el grupo ROLL, 6 pacientes eran estadio O, 3 pacientes estadio I y 1 paciente estadio IIA, sin ningún caso de estadio IIB o III.

En el grupo arpón, 8 pacientes eran estadio O, 8 en estadio I y 3 en estadio IIA, y un único caso de estadio IIB.

La distribución del estadio no presenta diferencias entre ambos grupos.

-Histología de la lesión.

La mayoría de casos de ambos grupos eran carcinomas ductales in situ (CDIS) o in situ con componente infiltrante (CDIS+IF).

En el grupo ROLL se identificaron 6 casos de CDIS y 3 casos de CDIS+ IF, con un único caso de carcinoma ductal infiltrante y ningún caso de carcinoma lobulillar o de otra estirpe.

En el grupo arpón se observaron 8 casos de CDIS, 9 casos de CDIS+IF, 2 casos de tumores infiltrantes y uno de otra estirpe.

Una vez valorados estos parámetros se comprueba que no hay diferencias entre ambos grupos y que por tanto se están comparando dos grupos homogéneos.

Tras valorar la homogeneidad de los dos grupos se procede a la comparación de los parámetros referentes a la técnica de la localización, la técnica quirúrgica y los hallazgos anatomopatológicos.

El tiempo necesitado para la localización preoperatoria de las lesiones no palpables fue de 14.5 minutos en el grupo ROLL y 25 minutos en el grupo arpón, con  $p < 0.05$ , es decir el tiempo de localización presentó una diferencia estadísticamente significativa.

Ambos métodos de localización fueron bien tolerados por los pacientes, y no se presentaron incidencias que dificultaran o impidieran la técnica. A todos los pacientes se les consideró tributarios de tratamiento conservador, y la localización y exéresis de la lesión fue exitosa en todos los casos, confirmada mediante la radiografía de la pieza quirúrgica.

La exéresis completa de la lesión, es decir con márgenes libres de al menos 1 cm en el primer acto quirúrgico, se consiguió en 23 pacientes; 6/10 en el grupo ROLL y 17/20 en grupo arpón, sin diferencias significativas entre los dos grupos.

La afectación de márgenes obligó a reintervenir a 10 pacientes, 4/10 pacientes del grupo ROLL y 6/20 pacientes del grupo arpón ( $p > 0.05$ ), sin diferencia estadísticamente significativa.

De estas operaciones 9 fueron mastectomías, 3/10 del grupo ROLL y 6/20 del grupo arpón ( $p > 0.05$ ), sin diferencias estadísticamente significativa. La media (DS) de duración de la cirugía fue, en el grupo ROLL de 29,1 minutos (7.12), y en el grupo arpón 40.8 minutos (14.87), y el estudio estadístico mostró que se trataba de una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

La radiografía de la pieza quirúrgica mostró una distancia máxima del margen tumoral al margen del espécimen quirúrgico y una concentricidad tumoral sin diferencias significativas entre ambos grupos. Media (DS) de distancia máxima del grupo ROLL de 47.3 (14.96) y del grupo arpón de 34.65 (18.17) y media (DS) de concentricidad de grupo ROLL de 37,8 (18.18) y del grupo arpón de 26.55 (19.90).

El estudio anatomopatológico de los especímenes quirúrgicos demostró que el tamaño de la neoplasia era similar en ambos grupos con media de tamaño tumoral

(DS) en el grupo ROLL e de 16,4 mm (10.02) y en el grupo arpón de 13.6 mm (8.54).

El volumen y peso de la pieza no presentaba diferencias entre ambos grupos, ni el porcentaje de identificación de afectación ganglionar, pero sí se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en la concentricidad y distancia máxima entre margen tumoral y pieza quirúrgica, siendo ambas mayores en el grupo ROLL (media (DS) de distancia máxima en grupo ROLL de 52 mm (17.02) y media (DS) de la concentricidad de 45 mm (21.09), media (DS) distancia máxima en grupo arpón de 33.3 mm (18.49) y media (DS) concentricidad de 28.75 mm (19.93).

Respecto la identificación del ganglio centinela no se observaron diferencias entre ambos grupos.

Se identificaron 20 ganglios centinelas, uno por caso, y todos de localización axilar.

En el grupo ROLL las 10 adenopatías fueron negativas para metástasis por lo que no se precisaron más intervenciones por esta causa.

En el grupo arpón 16/20 ganglios fueron negativos, un ganglio fue positivo y tres casos fueron fracasos de la migración por lo que precisaron la realización de linfadenectomía axilar. Estas diferencias no presentaron diferencias estadísticas pero el bajo volumen de la muestras hace este parámetro poco valorable

VARIABLES	TOTAL (n=30)	ROLL(n=10)	ARPÓN (n=20)	p
Edad de presentación	52.23	54.6	52.4	p>0.05
MÉTODO DE DX				
PAAF	0	0	0	
CORE-BX	30	10	20	p>0.05
Tamaño por mamografía (mm)	24,36	24(10-40)	24.55(7-55)	p>0.05
Método localización.				
Ecografía	5	3	2	
estereotaxia	25	7	18	
Duración de localización (minutos)	19,5	14,5 (10-25)	25(10-60)	<b>P&lt;0.05</b>
VARIABLES	TOTAL (n=30)	ROLL(n=10)	ARPÓN (n=20)	p
Edad de presentación	52.23	54.6	52.4	p>0.05
MÉTODO DE DX				
PAAF	0	0	0	
CORE-BX	30	10	20	p>0.05
Tamaño por mamografía (mm)	24,36	24(10-40)	24.55(7-55)	p>0.05
Método localización.				
Ecografía	5	3	2	
estereotaxia	25	7	18	

VARIABLES	ROLL	ARPÓN	P
Índice de localización de la lesión	100,00%	100,00%	p>0.05
Excisión completa, márgenes libres, en una intervención %	6(60%)	17(85%)	p>0.05
Reintervenciones, n°	4	6	p>0.05
Conversión a mastectomía en la primera intervención, n° (%)	0	0	
Mastectomías totales	3	6	p>0.05
Tiempo exéresis quirúrgica (min)	29,1(20-4)	40 (18-60)	<b>P&lt;0.05</b>
Máxima distancia ( mm)	47.3(33-85)	34. (0-70)	p>0.05
Concentricidad ( mm)	37.8 (15-8	26.55(0-70)	p>0.05
Índice de localización de ganglio centinela, n°, (%)	10/10, (100%)	16/20, (80%)	p>0.05
Ganglio centinela extraaxilar	0	0	

VARIABLES	ROLL	ARPON	P
Estadio tumoral			p>0.05
Estadio O	6	8	
Estadio I	3	8	
Estadio IIA	1	3	
Estadio IIB	0	1	
Estadio IIIA	0	0	
Histología			p>0.05
CD. in situ	6	8	
CD infiltrante	1	1	
CD in situ+ infiltrante	3	9	
lobulillar	0	0	
Otros	0	1	
Tamaño tumoral, mm	16,4 DS:10.02 max:40 min:5	13.6 DS:8.54 max:35 min:	p>0.05
Márgenes correctos, n° (%)	6 (60%)	17(85%)	p>0.05
Distancia máxima ( mm)	52 DS:17.02 max:95 min:30	33,3 ds18.49 max:61 Min: 0	<b>P&lt;0.05</b>
Concentricidad, mm	45 ds21.09	28.75 ds19.93	<b>P&lt;0.05</b>

	max:95 min:20	max:61 Min: 0		<b>Tabla 8</b>
Volumen pieza, cc.	132,2 DS:90.21 max:352 min:59	110,8 DS:69.01 max:129 min:19	p>0.05	
Peso pieza, gr.	77.8 DS:55.9 max:211 min:35	60.5 ds33.04 max:240 min:32	p>0.05	
Biopsia ganglio centinela			p>0.05	
Negativo	10	16		
Positivo	0	1		
Fracaso	0	3		
Linfadenectomía tras BGC	0	1	p>0.05	
Positivo	0	0		
Solo GC +	0	1		
No hecho	0	0		
Linfadenectomía tras fracaso BGC	0	3	p>0.05	
Positivo	0	0		
Negativo	0	3		

## 2.5.-DISCUSIÓN DEL ESTUDIO PILOTO

La correcta localización de las lesiones no palpables es esencial para el manejo clínico de las pacientes con cáncer de mama. La mamografía estereotáxica y la ecografía son las técnicas más usadas para la localización de estas lesiones.

Múltiples métodos de localización han sido utilizados para guiar al cirujano y permitir una exéresis óptima de la lesión. Uno de los métodos más utilizados han sido las guías metálicas, con sus múltiples variantes que han evolucionado en función de la demanda. Las más comunes son el garfio de Kopans<sup>(24)</sup> y la aguja con cabo curvo y retráctil de Homer<sup>(25)</sup>.

La localización mediante guías metálicas, a pesar de su comprobada utilidad, presenta ciertos inconvenientes como el riesgo de desplazamiento durante la manipulación, la necesidad de una cuidadosa coordinación entre los equipos de radiología y cirugía para evitar un tiempo excesivo entre la colocación de la guía y su exéresis en quirófano y las evidentes molestias que produce a la paciente.

La búsqueda de alternativas que minimicen estos inconvenientes llevó al equipo del Instituto Europeo de Oncología de Milan<sup>(26)</sup> desarrolló la técnica que popularmente se conoce como ROLL: Radioguided Occult Lesion Localization., que permite la localización de lesiones no palpables mediante la inyección de radiotrazador no absorbible preoperatoriamente y su posterior localización intraoperatoria mediante una prueba gamma.

El primer estudio que comparaba estas dos técnicas (ROLL y guía metálica)<sup>(61)</sup>, demostró que ROLL era una técnica más fácil y rápida, que permitía la exéresis de menor volumen de tejido mamario con una mayor concentricidad de la neoplasia en la pieza quirúrgica. Se han desarrollado otros muchos estudios posteriormente<sup>(28,29, 30, 31,32)</sup> que indican que la técnica de ROLL es superior a la clásica técnica de la guía metálica, pero no hemos hallado en la revisión bibliográfica estudios orientados a la valoración de ambas técnicas en la identificación de microcalcificaciones malignas.

El principal objetivo de este estudio es valorar la efectividad de la técnica ROLL para la localización pre e intraoperatoria de las lesiones no palpables que debutan como microcalcificaciones.

El estudio de las microcalcificaciones comportan una dificultad añadida: las microcalcificaciones no son visibles por ecografía y frecuentemente no se relacionan con un nódulo identificable lo que hace que su marcaje e identificación sean más complejos.

Además se atribuye a la presencia de microcalcificaciones unas características de mayor agresividad. Varios estudios sugieren que los carcinomas in situ o invasivos con cierto componente de in situ son más comunes en las mujeres jóvenes y frecuentemente se presentan en la mamografía como aumentos de densidad o microcalcificaciones. Pero otros estudios relacionan las microcalcificaciones con características tumorales poco favorables, como mayor tamaño tumoral, mayor grado histológico, receptores hormonales negativos y adenopatías positivas. El elevado turno de proliferación celular en tumores agresivos justificaría la necrosis que las microcalcificaciones suponen. Los carcinomas ductales in situ con microcalcificaciones son pobremente diferenciados y principalmente del subtipo comedo. Cuando las microcalcificaciones se dan en los carcinomas invasivos se relacionan con tumores de alto grado y mal pronóstico.

Por tanto, es de vital importancia asegurar la validez de la técnica de localización de las microcalcificaciones para su tratamiento óptimo.

En nuestra experiencia, en el grupo arpón se ha logrado un mayor porcentaje de exéresis tumorales con márgenes libres, con un 85% respecto al 60% que se ha logrado en el grupo ROLL, pero la diferencia no es estadísticamente significativa ( $p = 0.28$ ). En la literatura la técnica de ROLL parece mejor para lograr márgenes libres cuando se trata de otras formas de presentación radiológica, pero no así en el caso de identificación de microcalcificaciones. Según nuestro estudio y la literatura, en este punto la técnica de guía metálica presenta cierta superioridad respecto a la técnica de ROLL.

En el presente estudio no se observan diferencias significativas en el peso y el volumen del espécimen quirúrgico entre ambos grupos, pero sí se observan diferencias significativas en la distancia máxima y la concentricidad de la neoplasia respecto a la pieza quirúrgica, con cifras favorables al grupo ROLL. Esto implica que aunque la técnica ROLL no permite realizar la exéresis de menor tejido mamario sano sí que permite una exéresis más simétrica de la lesión.

La concetricidad y la distancia máxima valorada mediante técnicas de imagen también son algo más favorables a la técnica de ROLL, pero en este caso sin observarse significación estadística.

Ciertos estudios, como el de Zgajnar et al,<sup>(30)</sup> observan que en el caso de los pacientes del grupo ROLL el volumen del espécimen es significativamente menor, pero dicho estudio no diferencia los casos de microcalcificaciones.

Otros estudios consultados, valoran la satisfacción de la paciente con los resultados estéticos, parámetro que es favorable al grupo ROLL, pero este parámetro no ha sido valorado en el presente estudio.

Un punto valorado en el presente trabajo, pero que no constituyen un objetivo principal del estudio, es la efectividad de la técnica del ganglio centinela en los dos grupos.

Una ventaja evidente en el ROLL es que la localización de lesiones no palpables y del ganglio centinela se puede lograr mediante una única inyección, mientras que la técnica de la guía metálica precisa dos punciones, una para la inserción de la aguja y otra para la inyección de contraste.

La misma dosis de tecnecio se usó para la localización de la lesión mamaria y del ganglio centinela en el grupo ROLL. La localización del ganglio centinela fue mayor en el grupo ROLL que en el grupo arpón pero sin presentar significación estadística.

En los primeros trabajos en que se describió la técnica de ROLL para la localización de lesiones no palpables, no se contempló la biopsia de ganglio centinela simultánea.

Se creía que no se podían realizar las dos técnicas simultáneamente por el riesgo de interacciones, la migración del trazador a través del sistema linfático podía complicar la localización y excisión del tumor. Entonces, ambas técnicas se realizaban por separado, usando dos trazadores diferentes, uno para la localización de la lesión mamaria y otro para la localización del ganglio. Esta técnica se conocía como SNOLL

(Sentinel Node and Occult Lesion Localization). En un estudio reciente, Monti et al <sup>(62)</sup>, describieron la técnica de SNOLL en una serie de 959 pacientes con una

tasa de localización de la lesión mamaria del 99.6% y del ganglio centinela del 99.9%.

Otros autores, sin embargo, han demostrado que la localización de la lesión mamaria y del ganglio centinela se puede lograr mediante una única inyección de trazador intratumoral con resultados similares: del 97% al 100% de éxito en la localización de la lesión mamaria y del 90 al 97% para la identificación del ganglio centinela. En la mayoría de estudios el trazador que se utilizó fue albumina nanocoloide marcada con Tc99m aunque Barros et al <sup>(63)</sup> utilizaron Tc99m- dextrano y lograron un índice de detección por gammagrafía del 97.4% con un 100% de confirmación por radiografía del espécimen.

Dada la experiencia previa y los resultados de este estudio, creemos que no existen limitaciones que impidan el uso de una u otra de las técnicas valoradas.

Concluimos que la técnica ROLL es tan efectiva como la técnica arpón para la localización de microcalcificaciones malignas y su exéresis quirúrgica. Sin embargo, con la técnica ROLL se ha observado una mayor velocidad en el proceso de localización y marcaje de la lesión, así como una mayor velocidad en el tiempo quirúrgico. Asimismo el uso de la técnica de ROLL permite localizar la lesión mamaria y el ganglio centinela en un único paso.

En nuestra opinión, el uso habitual de una técnica no excluye el uso de la otra. Ambas técnicas se pueden utilizar en función de cada caso y de las necesidades de cada centro.

El presente estudio demuestra la validez tanto de la clásica técnica de localización de lesiones no palpable mediante guía metálica como de la nueva técnica ROLL para localizar microcalcificaciones malignas, con capacidad similar de ambas pruebas para localizarlas con márgenes de seguridad oncológica.

En nuestra experiencia, las microcalcificaciones malignas pueden ser extirpadas de forma efectiva mediante ambas técnicas.

Sin embargo se observan dos factores que nos animan a ampliar el presente estudio: el grupo ROLL permite una localización y un tiempo quirúrgico más breve, con todas las ventajas que esto comporta para la paciente.

Para una mejor valoración de estos resultados, creemos interesante ampliar el número de casos a estudio para confirmar aquellos resultados que han presentado significación estadística y revalorar aquellos parámetros que actualmente no los presentan.

## 2.6.-CONCLUSIONES. DEL ESTUDIO PILOTO

- La técnica de localización de lesiones no palpables en la mama mediante ROLL, es una técnica válida para tratamiento de neoplasias de mama.
- La aplicabilidad de la técnica de ROLL para la localización de microcalcificaciones malignas no asociadas a otras lesiones es un punto de elevado interés para el tratamiento de estas lesiones.
- La finalidad del presente estudio, comprobar la validez de la técnica de ROLL, se confirma. Las dos técnicas son igual de útiles para localizar la lesión, extirparla con márgenes quirúrgicos y no extirpar tejido sano excesivo.
- La técnica de ROLL permite una localización pre e intraoperatoria más rápida, y esta diferencia es estadísticamente significativa
- La técnica de la guía metálica podría ser algo mejor para conseguir márgenes quirúrgicos en un único tiempo, pero las diferencias que se observan no tienen significación estadística.
- Dados los resultados de este estudio, decidimos continuar el estudio, aumentando la n, para confirmar los resultados observados.

### 3.- JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DE TRABAJO

---

---



La evolución de las técnicas de localización de las lesiones no palpables ha permitido tratar de forma rápida, segura y con secuelas mínimas un alto número de casos.

La técnica clásica de localización mediante guía metálica ha demostrado su utilidad y fiabilidad pero presenta algunas desventajas, como el riesgo de movilización involuntaria durante su manipulación.

La técnica de ROLL permite evitar este inconveniente y múltiples estudios abogan por su fiabilidad con resultados que avalan su uso como una técnica rápida y segura equivalente a la clásica localización con guía.

El principal punto de controversia en el uso de la técnica de ROLL es su aplicabilidad en el caso de lesiones que debutan con microcalcificaciones ya que en diferentes estudios se ha observado una menor fiabilidad en la obtención de márgenes de seguridad.

Para evaluar la seguridad de esta técnica aplicada a los casos de cáncer de mama no palpable, la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, llevó a cabo un estudio prospectivo randomizado entre mayo del 2004 y abril del 2007. Los resultados de dicho estudio mostraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de localización-marcaje de la lesión y en el tiempo quirúrgico a favor de la técnica de ROLL. No obstante se observó un mayor porcentaje de afectación de márgenes con la técnica de ROLL en los casos cuya presentación fue con microcalcificaciones aunque sin significación estadística.

Como consecuencia de este estudio en la Unidad de Patología Mamaria de este centro se aplica la técnica de SNOLL en todos los casos de cáncer de mama no palpable tributarios de tratamiento conservador y de biopsia de ganglio centinela.

Se han desarrollado muchos otros estudios <sup>(90, 91, 92, 93, 94, 95, 96)</sup> que indican que la técnica de SNOLL (ROLL +BGC) es superior a la clásica técnica de la guía metálica, pero no hemos hallado en la revisión bibliográfica estudios orientados a la valoración de ninguna de las técnicas aplicada a la localización de las microcalcificaciones malignas.

Por todo lo expuesto, planteamos la realización del presente estudio con la finalidad de valorar los resultados de la aplicación clínica de la técnica de SNOLL en las microcalcificaciones malignas, evaluando los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos.



#### 4.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

---

---



Si la técnica de SNOLL permite una exéresis adecuada de los tumores mamarios malignos sólidos y no palpables, su aplicación para la exéresis de neoplasias que debutan como microcalcificaciones permitirá una cirugía conservadora con márgenes oncológicos de seguridad.



5.-OBJETIVO DEL TRABAJO

---

---



- Objetivo principal:
  - Evaluar la efectividad de la técnica de SNOLL en la detección intraoperatoria de neoplasias de mama que debutan como microcalcificaciones en la mamografía.
  
- Objetivos secundarios:
  - Determinar la radicalidad quirúrgica con la finalidad de confirmar la técnica como oncológicamente segura.
  - Determinar la necesidad de reintervenciones con la finalidad de confirmar la técnica como oncológicamente segura.
  - Determinar el éxito en la localización del ganglio centinela.
  - Determinar la relación entre el volumen de tejido mamario extirpado y el volumen de la lesión con la finalidad de evitar exéresis innecesarias de tejido sano.
  - Determinar la fiabilidad de la BAG respecto a la histología definitiva de las microcalcificaciones.
  - Valorar la correlación entre mamografía y resonancia en la extensión de las microcalcificaciones.
  - Valorar la correlación radiológica e histológica en la extensión de las microcalcificaciones.



## 6.- POBLACIÓN Y MÉTODOS

---

---



### 6.1.-Población muestral del estudio

Se trata de un estudio observacional prospectivo multicéntrico realizado en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol y de las Unidades de Patología Mamaria de Hospital Municipal de Badalona, Hospital de l'Esperit Sant, del Hospital de Sant Joan de Déu de Manresa, del Hospital Sant Jaume de Calella y del Hospital de Mataró, desde enero del 2007 hasta diciembre del 2010.

Para todos los casos fue necesaria la colaboración de todos los departamentos médicos implicados en el tratamiento de estas pacientes: cirujanos, radiólogos, medicina nuclear y laboratorio de anatomía patológica. Un radiólogo staff y cirujanos staff con experiencia en patología mamaria participaron en el estudio.

### 6.2.-Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluyeron en el estudio aquellas pacientes diagnosticadas de cáncer de mama mediante mamografía en que se observaron lesiones no palpables con microcalcificaciones, con confirmación histológica obtenida mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o mediante biopsia con aguja gruesa (BAG). A todas ellas se indicó tratamiento quirúrgico conservador con localización preoperatoria de las microcalcificaciones y biopsia de ganglio centinela.

Se excluyeron los pacientes con tumoración palpable que no precisaban localización, así como los tumores no palpables que presentaban otras formas de presentación radiológica tales como nódulo y/o distorsión del patrón mamográfico sin microcalcificaciones asociadas.

Del mismo modo se excluyeron aquellas pacientes en las que la biopsia de ganglio centinela no estaba indicada según nuestro protocolo: carcinomas multicéntricos, biopsia mamaria excisional previa, cirugía mamaria previa no oncológica, embarazo, cáncer de mama localmente avanzado, cáncer de mama multifocal, o tratamiento previo neoadyuvante, en dichos casos se realizó la localización de la lesión mediante guía metálica o bien se realizó mastectomía en función de las características de cada lesión.

### 6.3.-Consideraciones éticas.

La implementación de la técnica de SNOLL (ROLL para localización de lesiones no palpables + BGC) para la localización quirúrgica de las lesiones mamarias malignas no palpables fue validado mediante un estudio prospectivo randomizado que se llevó a cabo entre los años 2004 y 2007. Para formar parte de dicho estudio todas las pacientes dieron su consentimiento tras ser informadas de las características del estudio y de la confidencialidad de los datos. Dicho estudio fue aceptado por la comisión de ética de nuestro centro.

### 6.4.-Técnica de localización radiodirigida (ROLL)

Se inyectó una dosis de 74 Mbq de radio fármaco coloide con tecnecio Tc-99m tanto para la localización radioguiada del nódulo no palpable como para la biopsia del ganglio centinela. Esta dosis se distribuyó en varios puntos en aquellos casos de microcalcificaciones extensas (>3.5 cm).La inyección se realizó entre 3 y 16 horas antes de la cirugía.

En todos los casos la inyección intratumoral de coloide se realizó mediante una aguja de 22 a 25 gauge de 4 a 10 cm de longitud. Las pruebas de imagen para guiar la inyección se realizaron mediante mamografía analógica (MammoDiagnost UC, Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) con un sistema estereotáctico (Cytoguide, Smith-Roentgen, Frankfurt, Germany) o mediante ecografía (Sequoia 512, Imgegate, Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) con sonda 13 Mhz. Cuando la ecografía se demostró la administración intratumoral mediante el aumento de la ecogenicidad en el interior de la lesión. La duración del proceso de localización de la lesión se calculó como el tiempo entre la colocación de la paciente en la camilla hasta la inyección del radiotrazador.

### 6.5.-Técnica de localización del ganglio centinela.

En todos los caso, la localización del nódulo no palpable se realizaba en el mismo acto quirúrgico que la biopsia del ganglio centinela. Una única inyección de trazador intratumoral se aplicó para la localización de ambas lesiones. Se usó el radiocoloide

con Tecnecio Tc 99m con partículas de dos tamaños diferentes: una gran molécula con estaño coloide de 0.05 a 0.6nm o una pequeña molécula de albúmina coloide de < 80 nm. La elección de un u otro trazador se decidió en función de la edad del paciente, de su hábito corporal, de la morfología de la lesión y de la técnica de imagen utilizada para la inyección intratumoral. La molécula pequeña de radiocoloide se prefirió en aquellos casos de pacientes obesos, de más de 60 años y cuando la administración de trazador se realizó mediante estereotaxia, lo que, en nuestra experiencia, dificulta la detección de la lesión.

La linfogammagrafía preoperatoria se realizó al menos dos horas tras inyección usando una CamStar gamma camera (3000 AC/T, General Electric Company, London, UK) para localizar el nódulo mamario y el ganglio centinela. La cirugía se realizó entre 3 y 22 horas tras la inyección.

#### 6.6.-Técnica quirúrgica.

Se realizó un procedimiento quirúrgico conservador estándar para el tratamiento del cáncer de mama con la paciente bajo anestesia general.

Para la técnica ROLL se utilizó una gamma sonda portátil (Navigator GPS, USSC-Tyco, Norwalk CT, USA) con un detector 11mm. La incisión cutánea se realizó sobre el punto que mostraba mayor contaje gamma (punto caliente), que correspondía a la proyección del foco de actividad de la lesión. Revisando mediante la sonda la actividad en los cuatro cuadrantes, se confirma la exéresis más allá del foco de actividad. Tras la exéresis de la lesión, se revisa el tejido restante con la sonda gamma para extraer cualquier foco residual de actividad (>10% del máximo encontrado en la pieza)

En ambos grupos, la pieza se orientó espacialmente y se envió al Departamento de Radiología, donde se realizó una radiografía para confirmar la inclusión de la neoplasia en la muestra extirpada.

En todos los casos, la biopsia del ganglio centinela se realizó durante el mismo procedimiento, usando la misma incisión sobre la mama o una incisión separada en la región del ganglio centinela (axilar o extraaxilar). La identificación del ganglio centinela se realizó mediante la misma sonda gamma. Tras la biopsia del ganglio centinela, el espécimen resecado se remitió al Departamento de Patología para valoración intraoperatoria. En aquellos casos en que la biopsia intraoperatoria del

ganglio centinela fue positiva se realizó la linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico, siguiendo el protocolo habitual en nuestro centro.

En aquellos casos en que la radiografía del espécimen quirúrgico demostraba que alguno de los márgenes era inferior al protocolizado (menor de 10 mm en radiología) se realizó ampliación de la exéresis de tejido mamario sin esperar confirmación anatomopatológica de la afectación de éstos.

Los márgenes ampliados se etiquetaba y la zona de contacto del nuevo tejido extirpado con la lesión neoplásica se marcaba con puntos de sutura. Asimismo se realizaba ampliación de márgenes de forma intraoperatoria siempre que el cirujano lo consideraba conveniente, bien por palpación de zonas sospechosas o bien por otras causas.

#### 6.7.-Radiografía de la pieza

Para confirmar la inclusión de la neoplasia en la pieza quirúrgica y medir los márgenes desde el borde de la lesión, se realizan radiografías intraoperatorias en proyecciones laterales y cráneo-caudales en todos los casos.

En aquellos casos en que la neoplasia se identificó mediante ecografía se realizó una nueva ecografía de la pieza-

Posteriormente la pieza se remitió al Departamento de Patología.

Se define margen libre radiológico como aquel en que se encuentra al menos a 10 mm de distancia entre el límite de la lesión y el límite de la pieza; en aquellos casos en que la distancia entre la lesión y el margen radiológico es menor de 10 mm se recomendó la ampliación del margen afecto.

#### 6.8.-Estudio estadístico

El presente estudio es un estudio observacional prospectivo multicéntrico.

Las variables de estudio analizadas son:

Datos relacionados con la localización de la lesión no palpable:

- Lateralidad
- Método diagnóstico
- Método de localización

- Medida de los hallazgos radiológicos
  - Tamaño en la mamografía/ecografía diagnóstico
  - Realización o no de RMN y tamaño de la lesión
  - Relación entre tamaño mamográfico y tamaño por resonancia
  
- Datos quirúrgicos
  - Índice de localización de la lesion.
  - Logro de márgenes quirúrgicos correctos
  - Necesidad de reintervenciones posteriores
  - Necesidad de mastectomía
  
- Datos en relación con la biopsia ganglionar
  - Índice de detección
  - Número de ganglios por paciente
  - Localización del ganglio centinela
  - Necesidad de linfadenectomía y resultados de la misma
  
- Datos anatomopatológicos de la lesión y de la adenopatía
  - Histología en la biopsia diagnóstica
  - Histología en la pieza quirúrgica
  - Índice de concordancia entre histología diagnóstica y definitiva
  - Tamaño de la pieza quirúrgica
  - Tamaño de la lesion
  - Márgenes anatomopatológicos correctos
  - Estadio tumoral
  - Afectación de ganglio centinela
  - Afectación ganglionar en la linfadenectomía

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS<sup>R</sup> versión 19 para Windows

Se realizó estudio descriptivo de los datos.

Las asociaciones entre variables se evaluaron con test de Chi-cuadrado con corrección de Fisher entre variables cualitativas, y Test de T de student con corrección en función de la varianza para la comparación entre variables cualitativas y cuantitativas.

La significación estadística se marcó en valor p de menos de 0.05 para todos los análisis.

## 7.-RESULTADOS

---

---



7.1.-Análisis descriptivo de cada variable

7.1.1.-Resultados preoperatorio

7.1.1.1.-Clínicos

Durante el periodo comprendido entre el uno de enero del 2007 y el 31 de diciembre del 2010 en la Unidad de Patología Mamaria de HUGTIP se biopsiaron 64 casos de neoplasias de mama no palpables que debutaron como microcalcificaciones y que fueron intervenidas en diversos centros del área de referencia.

Se evaluaron los siguientes parámetros:

- Edad de presentación:

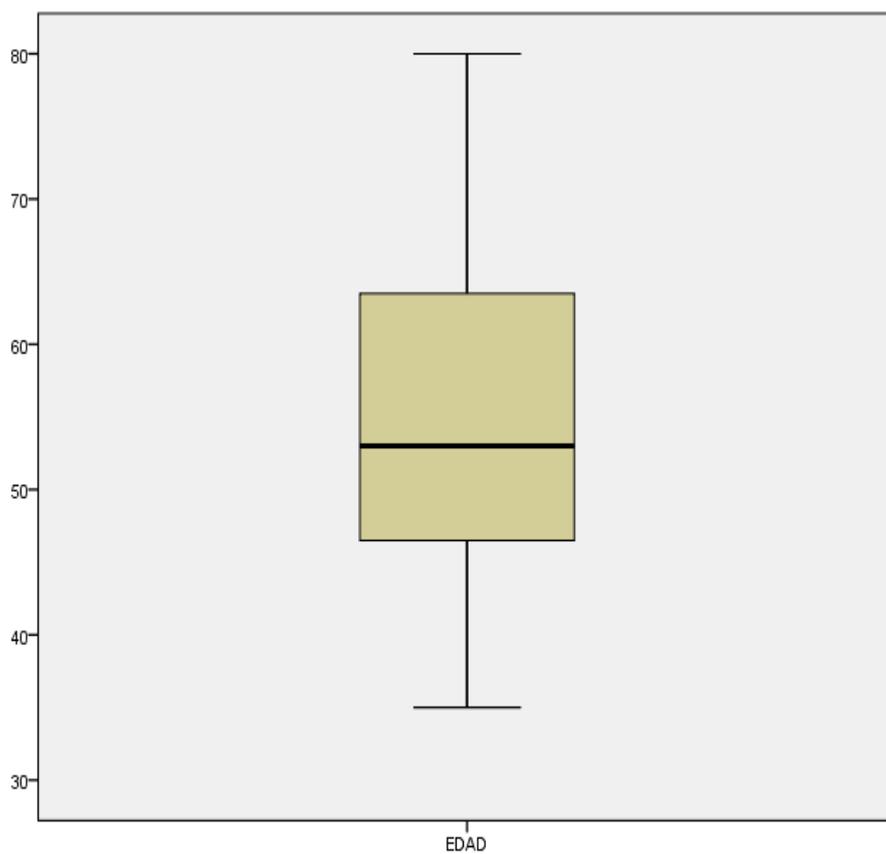
La edad media de presentación fue de 54.62 años, desviación estándar (DS) 10.493, rango 35-80.

**Tabla 9. Estadística descriptiva edad (I)**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
EDAD	64	100.0%	0	.0%	64	100.0%

Tabla 10. Estadística descriptiva edad (II)

		Estadístico	Error típ.
EDAD	Media	54.63	1.312
	Intervalo de confianza para la media al 95%		
	Límite inferior	52.00	
	Límite superior	57.25	
	Media recortada al 5%	54.32	
	Mediana	53.00	
	Varianza	110.111	
	Desv. típ.	10.493	
	Mínimo	35	
	Máximo	80	
	Rango	45	
	Amplitud intercuartil	18	
	Asimetría	.399	.299
	Curtosis	-.667	.590



**Ilustración 1. Boxplot. Edad**

- Lateralidad:

En 31 casos (48.4%) la mama afectada fue la mama derecha, y en 33 casos ( 51.6%) la mama afectada fue la izquierda

La distribución de la lesión por cuadrantes fue :

En 19 casos (30.2%) la lesión se encontraba situada en el cuadrante superior externo.

En 5 casos (7.9%) la lesión se encontraba situada en el cuadrante superior interno.

En 4 casos (6.3%) la lesión se encontraba situada en el cuadrante inferior externo.

En 2 casos (3.2%) la lesión se encontraba situada en el cuadrante inferior interno.

En 17 casos (27%) la lesión se encontraba situada en la unión de cuadrantes superiores.

En 4 casos (6.3%) la lesión se encontraba situada en la unión de cuadrantes inferiores.

En 3 casos (4.8%) la lesión se encontraba en la unión de cuadrantes externos.

En 3 casos (4.8%) la lesión se encontraba en la unión de cuadrantes internos.

En 5 casos (7.9%) la lesión se encontraba en la región retroareolar.

En 1 caso (1.6%) la lesión se encontraba en la cola de mama

**Tabla 11. Estadística descriptiva. Lateralidad de la lesión.**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	derecha	31	48.4	48.4
	izquierda	33	51.6	100.0
	Total	64	100.0	
Total		64	100.0	

Tabla 12. Estadística descriptiva. Distribución por cuadrantes

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CSE	19	30.2	30.2
	CSI	5	7.9	38.1
	CIE	4	6.3	44.4
	CII	2	3.2	47.6
	UCS	17	27.0	74.6
	UCInf	4	6.3	81.0
	UCE	3	4.8	85.7
	UCInt	3	4.8	90.5
	Retroareolar	5	7.9	98.4
	cola de mama	1	1.6	100.0
	Total	63	100.0	
	Perdidos	Sistema	1	
Total		64		

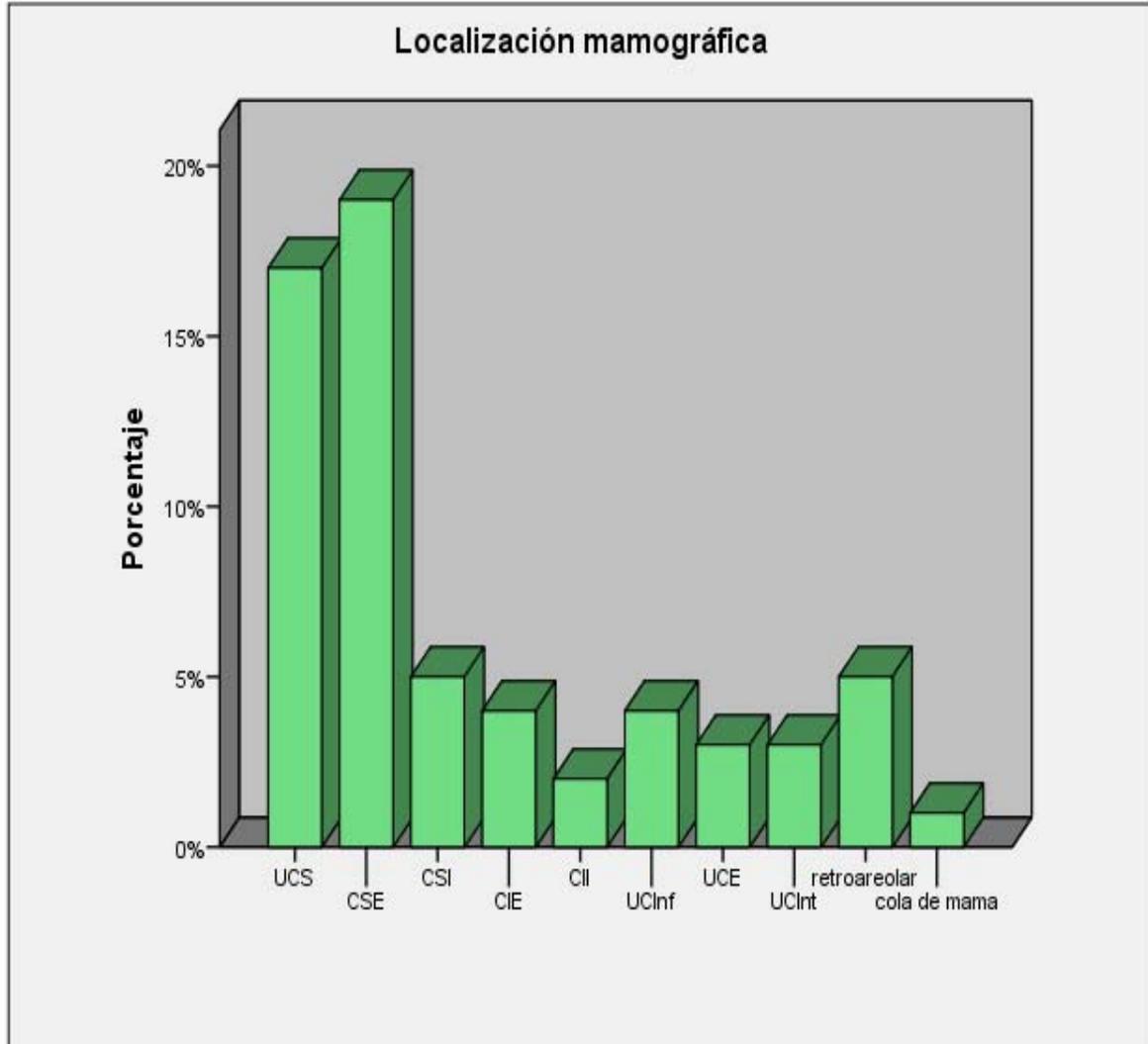


Ilustración 2. Diagrama de barras. Localización por cuadrantes

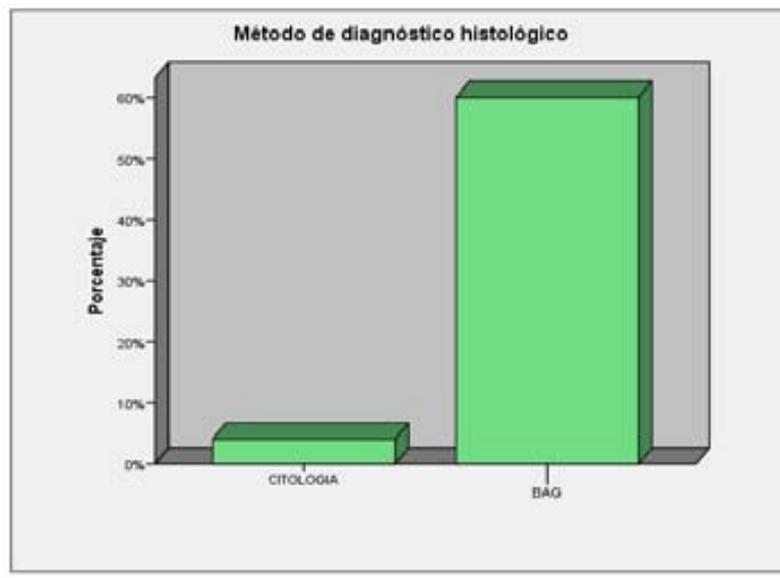
## 7.1.1.2.- radiológicos

- Confirmación histológica:

En 4 casos (6.3%) se tomó la muestra histológica mediante citología y en 60 casos (93.8) mediante BAG.

**Tabla 13. Estadística descriptiva. Método de diagnóstico**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CITOLOGIA	4	6.3	6.3
	BAG	60	93.8	100.0
	Total	64	100.0	



**Ilustración 3. Diagrama de barras. Método de diagnóstico**

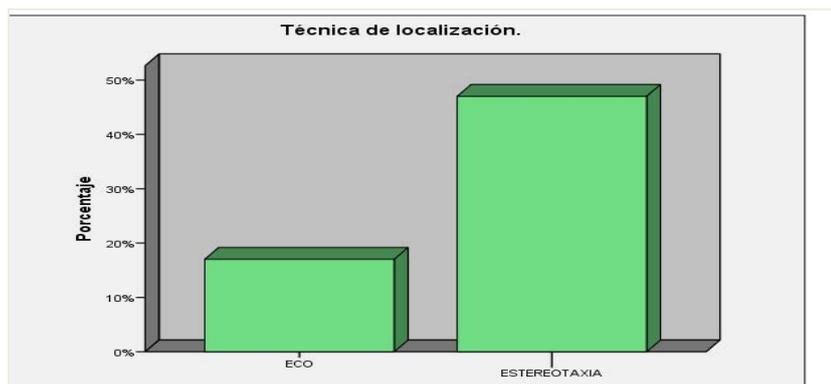
- Método de localización:

En 47 casos (73.4%) el método de localización para inyección del radiotrazador utilizado fue la estereotaxia.

En 17 casos (26.6%) el método de localización fue la ecografía mamaria.

**Tabla 14. Estadística descriptiva. Método de localización.**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ECO	17	26.6	26.6
	ESTEREOTAXIA	47	73.4	100.0
	Total	64	100.0	



**Ilustración 4. Diagrama de barras. Método de localización**

- Patrón mamográfico de diagnóstico:

Se detectaron microcalcificaciones como única forma de presentación en 53 casos (82.8%), microcalcificaciones asociadas a nódulo no palpable en 5 casos (7.8%), microcalcificaciones asociadas a un aumento de densidad en 2 casos (3.1%), microcalcificaciones asociadas a patrón de distorsión en 4 casos (6.3%)

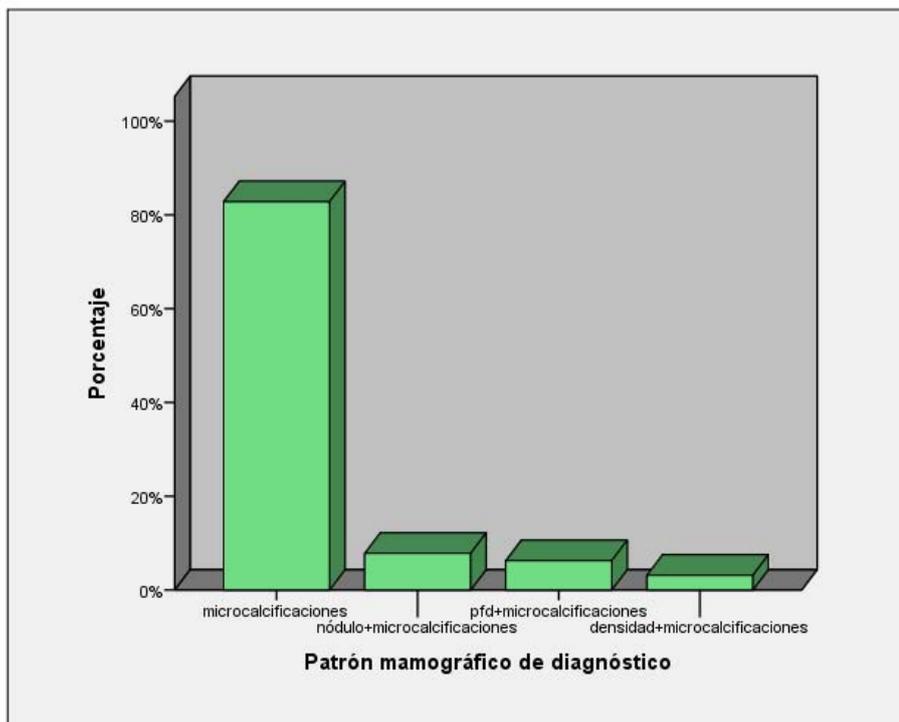
Por lo tanto, de los 65 casos analizados, en 53 casos la presentación fue como microcalcificaciones aisladas (82.8%) y en 11 casos fue como microcalcificaciones asociadas a otras alteraciones mamográficas (17.2%)

**Tabla 15. Estadística descriptiva. Patrón mamográfico de diagnóstico**

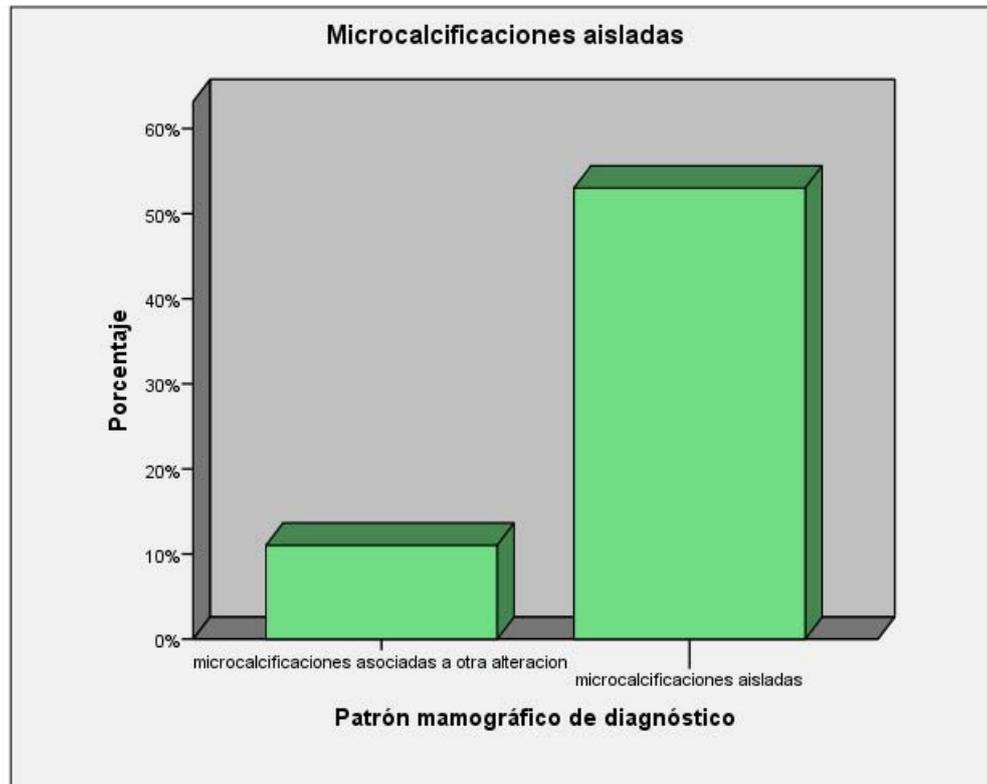
		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Microcalcificaciones	53	82.8	82.8
	nódulo + microcalcificaciones	5	7.8	90.6
	pfd + microcalcificaciones	4	6.3	96.9
	densidad + microcalcificaciones	2	3.1	100.0
	Total	64	100.0	

**Tabla 16. Estadística descriptiva. Patrón mamográfico de diagnóstico. Microcalcificaciones aisladas vs Microcalcificaciones asociadas**

		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	microcalcificaciones asociadas a otra alteración	11	17.2
	microcalcificaciones aisladas	53	82.8
	Total	64	100.0



**Ilustración 5. Diagrama de barras. Patrón mamográfico de diagnóstico**



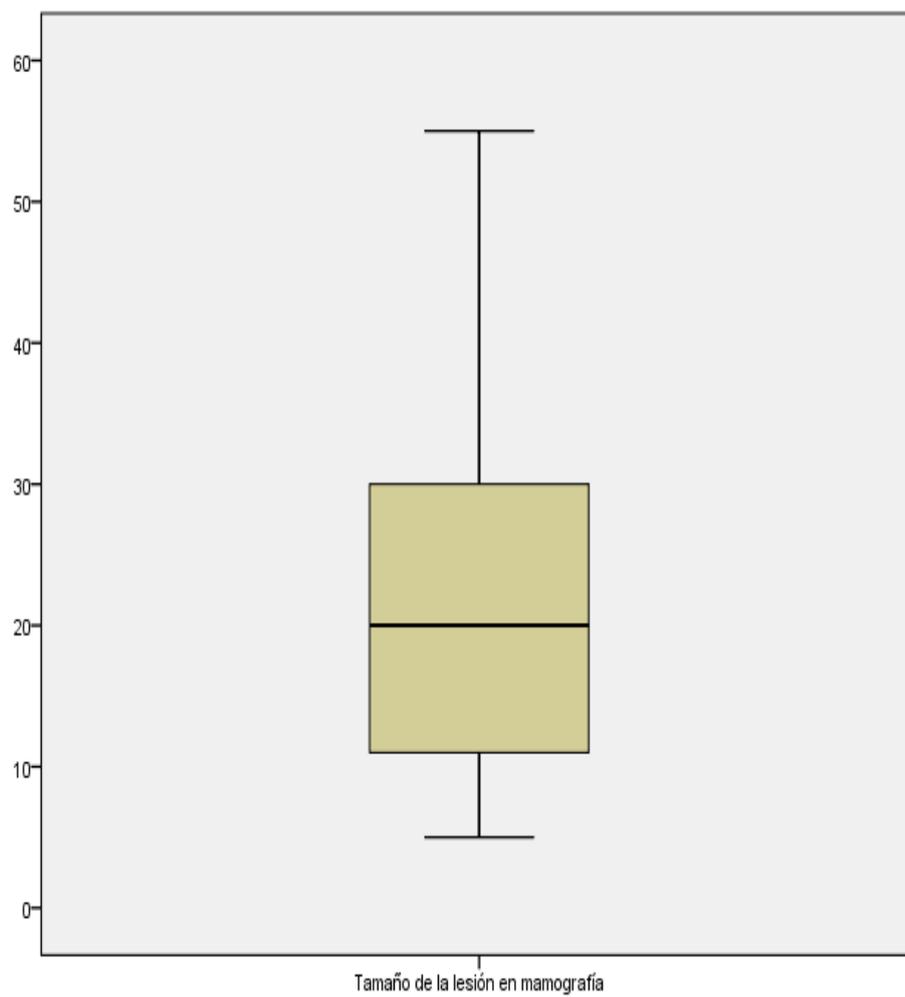
**Ilustración 6. Diagrama de barras. Microcalcificaciones aisladas vs Microcalcificaciones asociadas a otra alteración.**

- Tamaño de la lesión en la mamografía diagnóstica.

El tamaño medio de la lesión según la valoración por mamografía fue de 22.10 mm (DS 11.743), con un tamaño mínimo de 5 mm y uno máximo de 55 mm.

**Tabla 17. Estadística descriptiva. Tamaño de la lesión en mamografía.**

		Estadístico	
Tamaño de la lesión en mamografía	Media	21.58	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	18.17
		Límite superior	24.99
	Media recortada al 5%	20.74	
	Mediana	20.00	
	Varianza	137.908	
	Desv. típ.	11.743	
	Mínimo	5	
	Máximo	55	
	Rango	50	
	Amplitud intercuartil	20	
	Asimetría	.977	
	Curtosis	.760	



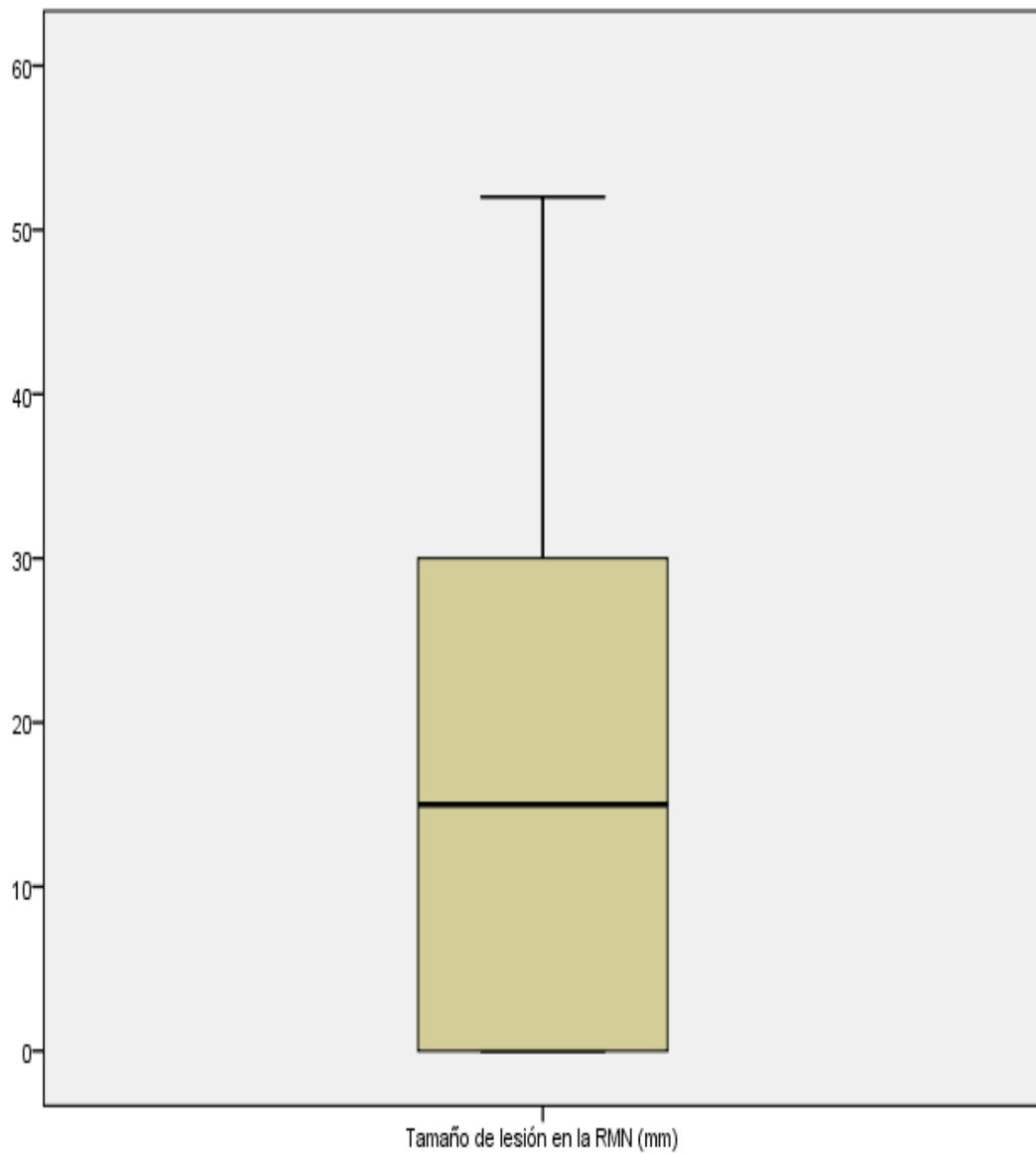
**Ilustración 7. Boxplot. Tamaño de lesión en mamografía.**

- Tamaño de la lesión en RMN

El tamaño medio de la lesión por RMN es de 19 mm (DS 17.224) con un tamaño mínimo de 0 mm (lesión existente no observada en la RMN) y un tamaño máximo de 52 mm.

**Tabla 18. Estadística descriptiva. Tamaño de la lesión en RMN**

		Estadístico	
Tamaño de lesión en la RMN (mm)	Media	19.00	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	11.89
		Límite superior	26.11
	Media recortada al 5%	18.24	
	Mediana	15.00	
	Varianza	296.667	
	Desv. típ.	17.224	
	Mínimo	0	
	Máximo	52	
	Rango	52	
	Amplitud intercuartil	31	
	Asimetría	.643	
	Curtosis	-.648	



**Ilustración 8. Boxplot. Tamaño de lesión en RMN**

- Histología de la biopsia

Se identificaron 24 casos (40.7%) de carcinomas ductales in situ (CDIS).

En 15 casos (25.4%) se diagnosticaron como carcinoma ductal in situ con componente infiltrante.

En 8 casos (13.6%) se diagnosticaron como carcinomas ductales infiltrantes.

Se diagnosticó un caso (1.7%) de carcinoma tubular y un caso (1.7%) de carcinoma lobulillar in situ con componente infiltrante

En 10 casos (16.9%) el diagnóstico fue únicamente de carcinoma sin poder especificar más, bien por tratarse de una muestra insuficiente, bien por las características de la lesión.

Es decir, se identificaron 24 casos (40%) de lesiones no infiltrantes y 25 casos (42.4%) de lesiones infiltrantes, con 10 casos (15.6%) de lesiones no especificadas.

**Tabla 19. Estadística descriptiva. Histología de la biopsia**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no infiltrante	24	40.7	40.7
	infiltrante	25	42.4	83.1
	no especificado	10	16.9	100.0
	Total	59	100.0	
Perdidos	Sistema	5		
Total		64		

**Tabla 20. Estadística descriptiva. Infiltración VS no infiltración en la biopsia**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CDINF	8	13.6	13.6
	CDINF+DCIS	15	25.4	39.0
	CTUBULAR	1	1.7	40.7
	CLI+CLIS	1	1.7	42.4
	DCIS	24	40.7	83.1
	NO SE PUEDE ESPECIFICAR	10	16.9	100.0
	Total	59	100.0	
Perdidos	Sistema	5		
Total		64		

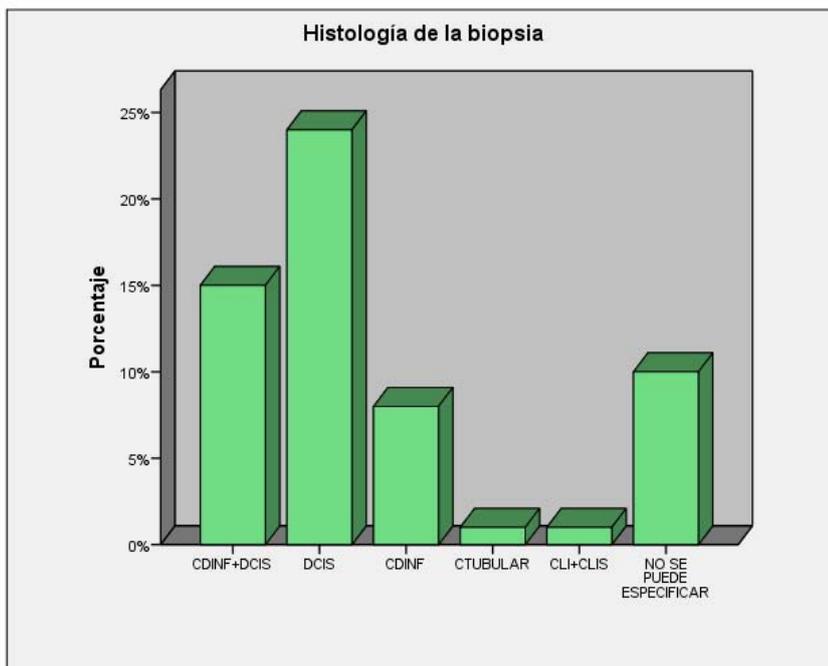


Ilustración 9. Diagrama de barras. Histología de la biopsia

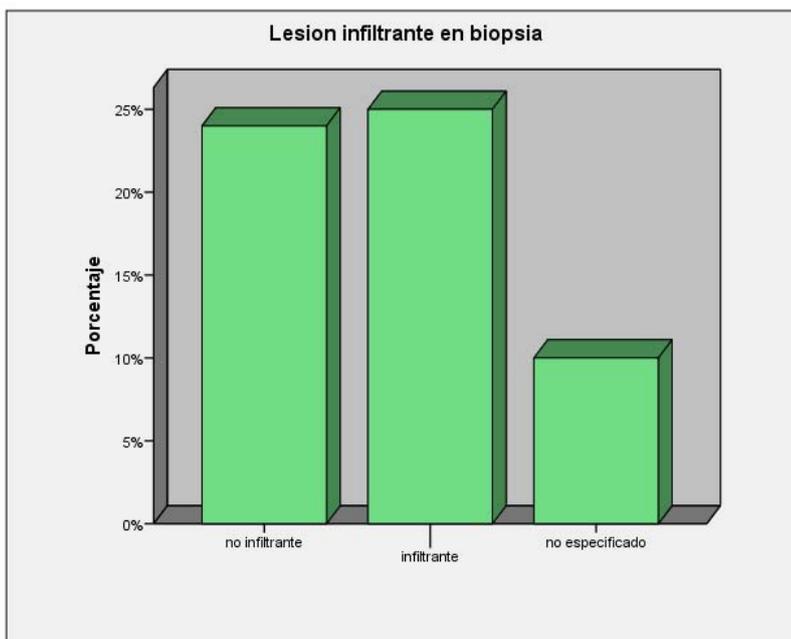


Ilustración 10. Diagrama de barras Infiltración VS no infiltración en biopsia

7.1.2.-Resultados quirúrgicos

- Éxito en la localización de la lesión

Durante el acto quirúrgico se consiguió identificar la tumoración primaria en los 64 casos (índice de localización de la lesión del 100%).

- Realización de mamografía intraoperatoria

En los 64 casos se comprobó la exéresis de la tumoración mediante la realización de una mamografía intraoperatoria de la pieza.

En 38 casos (59.4%) todos los márgenes de la pieza a más de 1 cm del margen tumoral; en 26 casos (40.6%) uno o más márgenes se encontraban a menos de 1 cm.

**Tabla 21. Estadística descriptiva. Afectación de márgenes en placa intraoperatoria**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Todos > 1 cm	38	59.4	59.4
	Alguno <1 cm	26	40.6	100.0
	Total	64	100.0	

**Ilustración 11. Diagrama de barras. Afectación de márgenes en placa intraoperatoria**

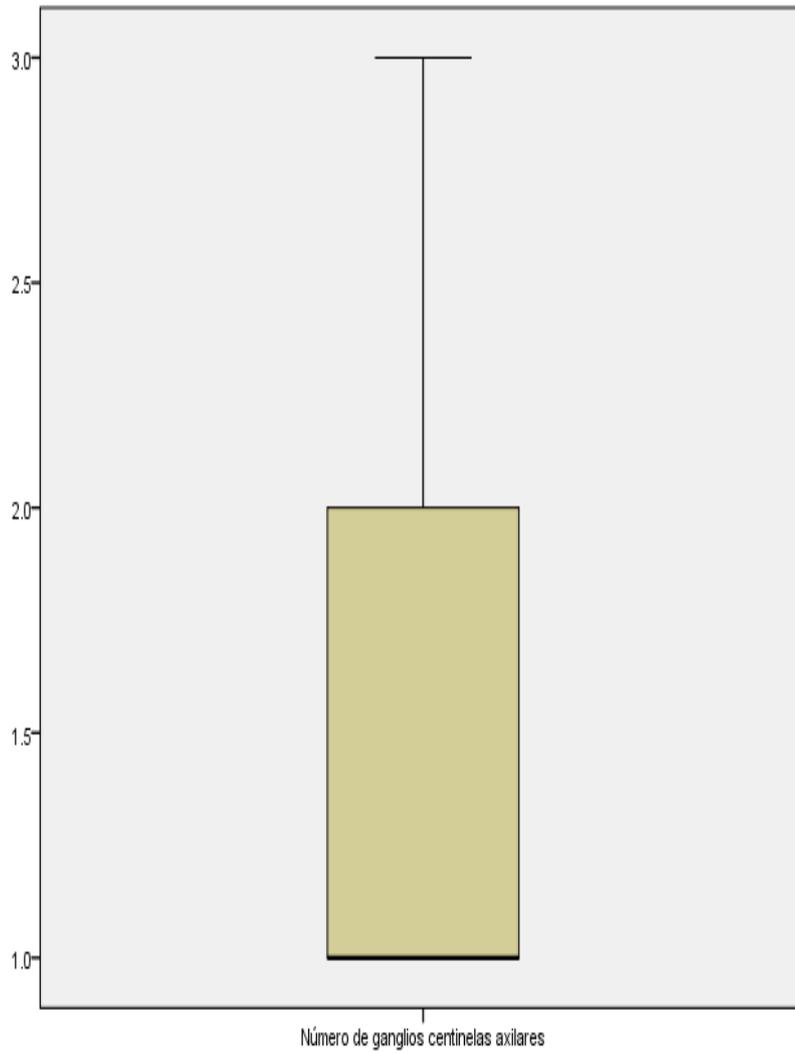


- Éxito en la localización y valoración del ganglio centinela

Se identificó el ganglio centinela en los 64 casos. En cada caso se hallaron entre 1 y 3 ganglios centinela, media de 1.45 (DS 0.615). En ningún caso se observó identificación extraaxilar.

**Tabla 22. Estadística descriptiva. Valoración ganglio centinela**

			Estadístico	Error típ.
Número de ganglios centinelas axilares	Media		1.45	.077
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1.30	
		Límite superior	1.61	
	Media recortada al 5%		1.39	
	Mediana		1.00	
	Varianza		.379	
	Desv. típ.		.615	
	Mínimo		1	
	Máximo		3	
	Rango		2	
	Amplitud intercuartil		1	
	Asimetría		1.027	.299
	Curtosis		.068	.590



**Ilustración 12. Boxplot. Valoración del ganglio centinela**

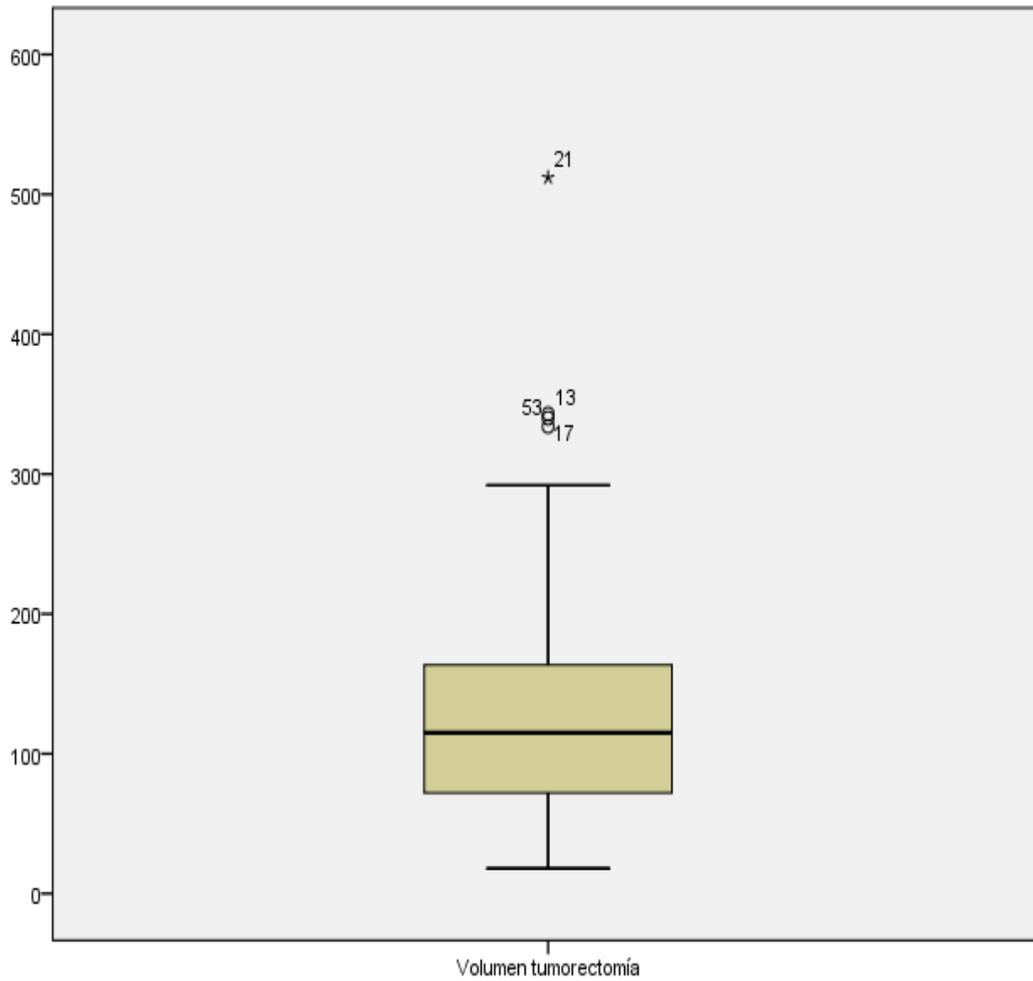
## 7.1.3.-Resultados histológicos

- Volumen de la pieza quirúrgica:

La pieza quirúrgica presentaba un volumen medio fue de 13cc (DS 90.081) con volumen mínimo de 18 mm y un volumen máximo de 512 cc.

**Tabla 23. Estadística descriptiva. Volumen tumorectomía**

		Estadístico	Error típ.
Volumen tumorectomía	Media	130.65	11.629
	Intervalo de confianza para la media al 95%		
	Límite inferior	107.38	
	Límite superior	153.92	
	Media recortada al 5%	121.85	
	Mediana	115.00	
	Varianza	8114.536	
	Desv. típ.	90.081	
	Mínimo	18	
	Máximo	512	
	Rango	494	
	Amplitud intercuartil	92	
	Asimetría	1.920	.309
	Curtosis	5.041	.608



**Ilustración 13. Boxplot. Volumen tumorectomía**

- Volumen total extirpado en primera intervención

El volumen medio total extirpado en la primera intervención (tumorectomía más ampliación intraoperatoria en los casos en que se realizó) fue de 144.75 cc (DS 89.581), con un mínimo de 18 ccc y máximo de 515 cc.

**Tabla 24. Volumen mamario extirpado en primera intervención**

		Estadístico	
volumen mamario total extirpado en 1ª iq	Media	144.75	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	120.53
		Límite superior	168.96
	Media recortada al 5%	136.26	
	Mediana	131.00	
	Varianza	8024.786	
	Desv. típ.	89.581	
	Mínimo	18	
	Máximo	515	
	Rango	497	
	Amplitud intercuartil	90	
	Asimetría	1.793	
	Curtosis	4.822	

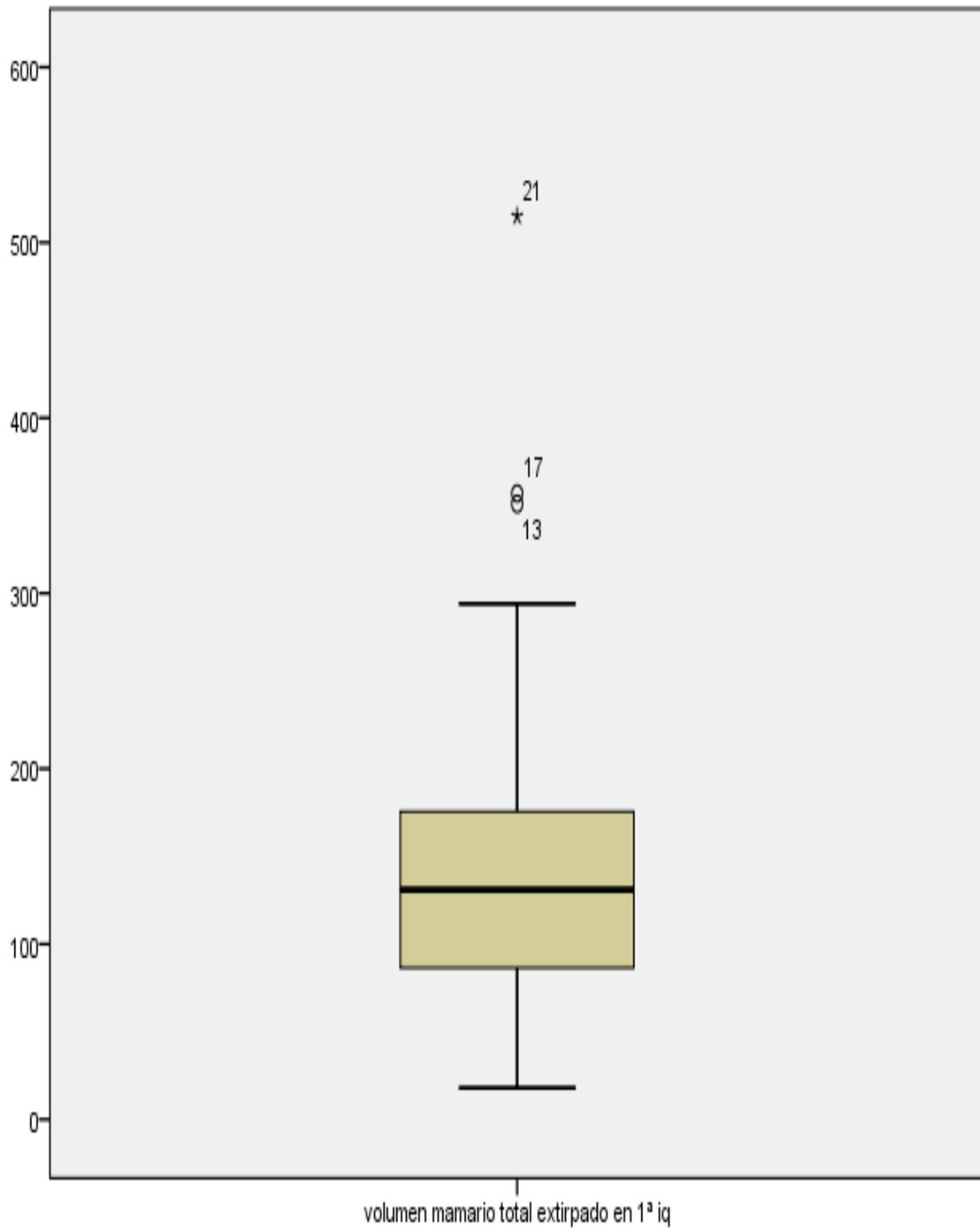


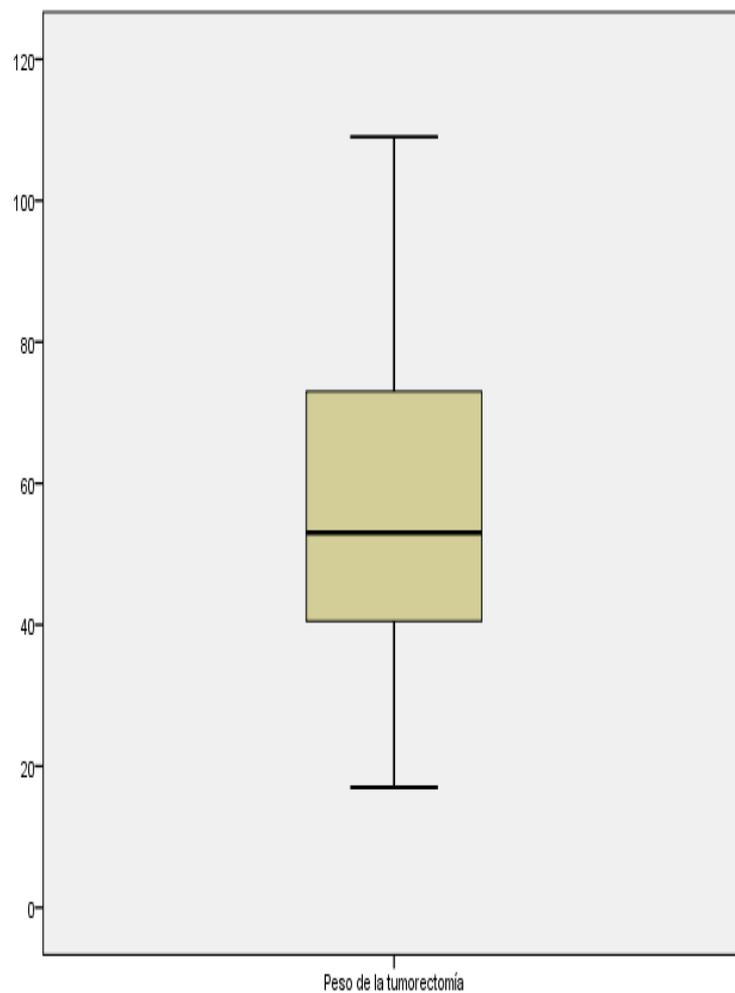
Ilustración 14. Boxplot. Volumen extirpado en primera intervención

- Peso de la tumorectomía:

La pieza quirúrgica presentaba un peso medio fue de 157.42 gr (DS 26.619) con un peso mínimo de 17 gr y un peso máximo de 109 gr.

**Tabla 25. Estadística descriptiva. Peso tumorectomía**

		Estadístico
Peso de la tumorectomía	Media	57.42
	Intervalo de confianza para la media al 95%	
	Límite inferior	44.59
	Límite superior	70.25
	Media recortada al 5%	56.80
	Mediana	53.00
	Varianza	708.591
	Desv. típ.	26.619
	Mínimo	17
	Máximo	109
	Rango	92
	Amplitud intercuartil	44
	Asimetría	.573
	Curtosis	-.412



**Ilustración 15. Boxplot. Peso tumorectomía**

- Tamaño de la neoplasia:

El estudio anatomopatológico de los especímenes quirúrgicos demostró que el tamaño de la neoplasia era de 18.30mm (DS 12.410) con tamaño mínimo de 3 mm y un máximo de 60 mm.

**Tabla 26. Estadística descriptiva. Tamaño histológico neoplasia**

		Estadístico	
Tamaño histológico de la neoplasia	Media	18.20	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	15.18
		Límite superior	21.43
	Media recortada al 5%	17.16	
	Mediana	15.00	
	Varianza	154.020	
	Desv. típ.	12.410	
	Mínimo	3	
	Máximo	60	
	Rango	57	
	Amplitud intercuartil	13	
Asimetría		1.531	
Curtosis		2.277	

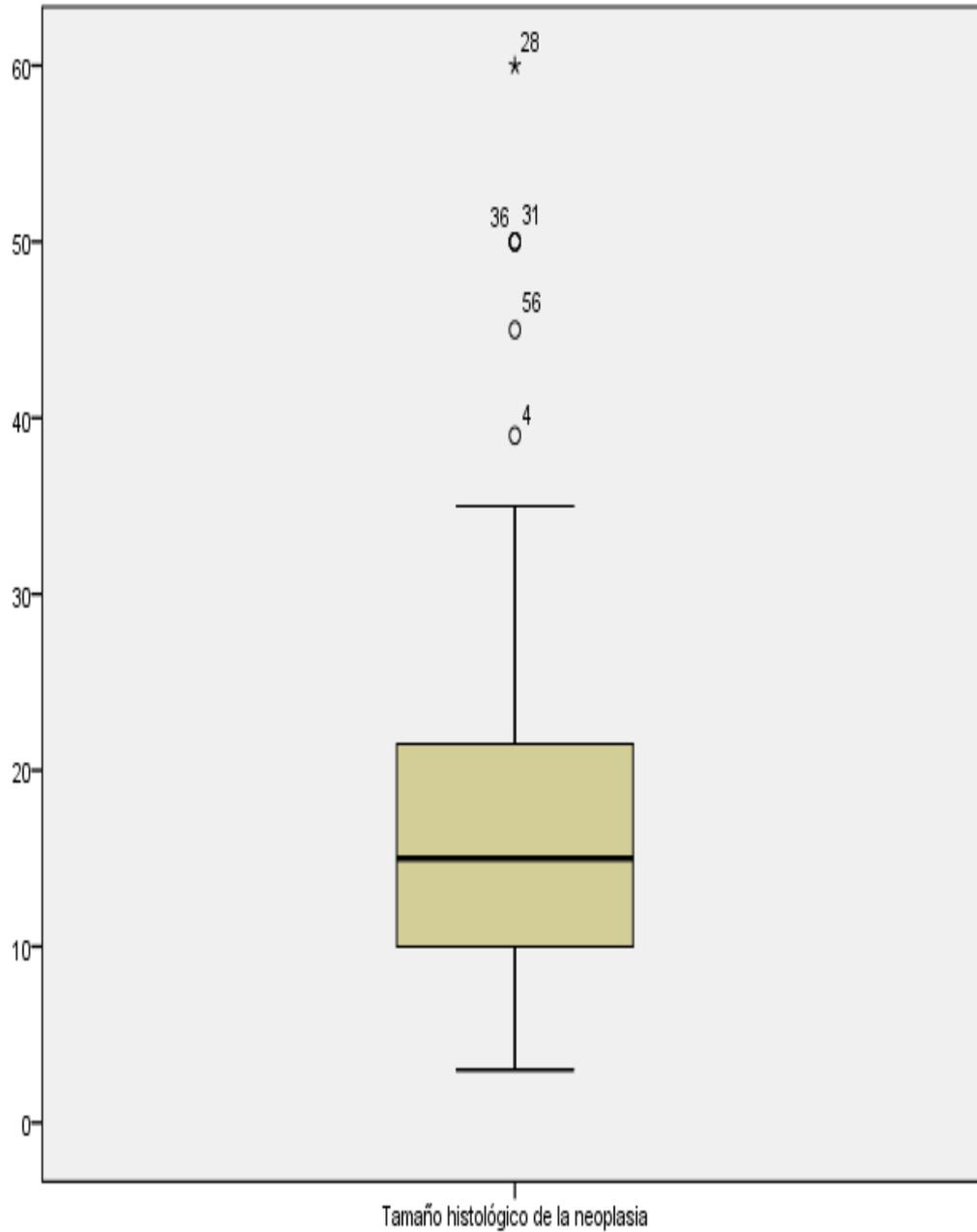


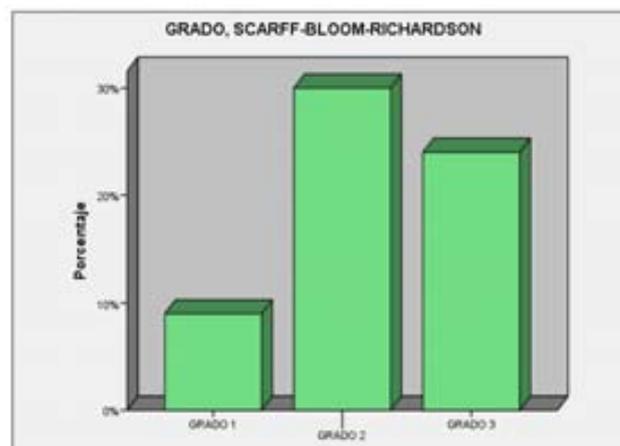
Ilustración 16. Boxplot. Tamaño histológico de la neoplasia

- Grado tumoral

Las lesiones estudiadas presentaban un grado tumoral 1 de Scarff-Bloom-Richardson en el 14.1% de casos (9 casos), grado tumoral 2 de Scarff-Bloom-Richardson en el 46.9% de casos (30 casos) y un grado tumoral 3 de Scarff-Bloom-Richardson en el 38.1% de casos (24 casos)

**Tabla 27. Estadística descriptiva. Grado tumoral**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	GRADO 1	9	14.1	14.1
	GRADO 2	30	46.9	60.9
	GRADO 3	24	38.1	100.0
	Total	63	100.0	
Perdidos	Sistema	1		
Total		64		



**Ilustración 17. Diagrama de barras. Grado tumoral**

- Histología de la lesión

Se identificaron 24 casos (40.7%) de carcinomas ductales in situ (CDIS).

En 15 casos (25.4%) se diagnosticaron como carcinoma ductal in situ con componente infiltrante.

En 8 casos (13.6%) se diagnosticaron como carcinomas ductales infiltrantes.

Se diagnosticó un caso (1.7%) de carcinoma tubular y un caso (1.7%) de carcinoma lobulillar in situ con componente infiltrante

En 10 casos (16.9%) el diagnóstico fue únicamente de carcinoma sin poder especificar más, bien por tratarse de una muestra insuficiente, bien por las características de la lesión.

Es decir, se identificaron :

24 casos (40%) de lesiones no infiltrantes y 25 casos (42.4%) de lesiones infiltrantes, con 10 casos (15.6%) de lesiones no especificadas

Tabla 28. Estadística descriptiva. Histología de la lesión.

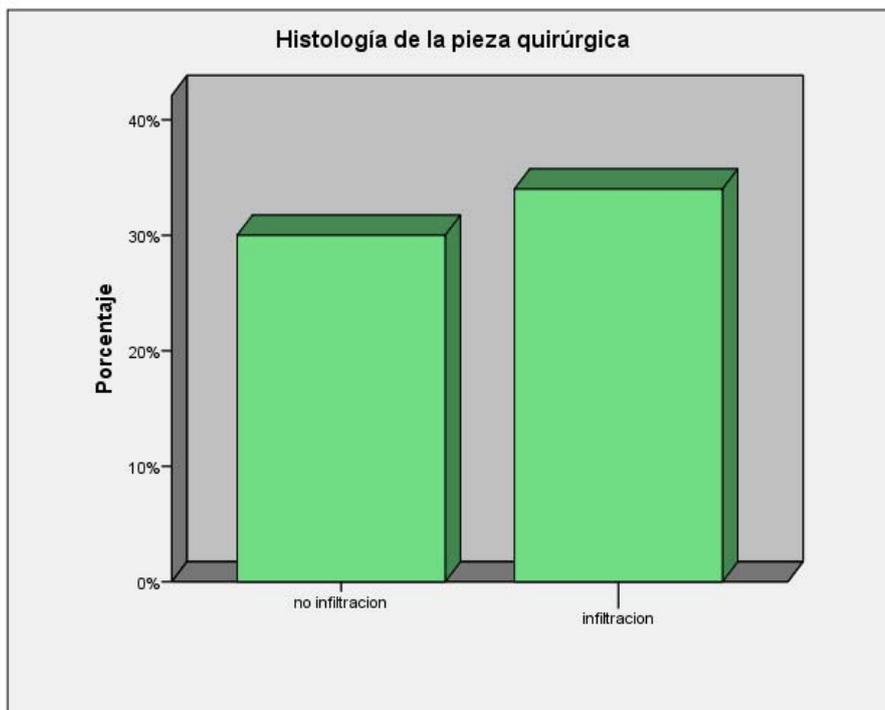
		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CDinfil	2	3.1	3.1
	CDinfil+CDIS	28	43.8	46.9
	C.TUBULAR	2	3.1	50.0
	CLI+CLIS	2	3.1	53.1
	DCIS	30	46.9	100.0
	Total	64	100.0	



Ilustración 18. Diagrama de barras. Histología de la lesión.

**Tabla 29. Histología en la pieza. Infiltración VS no infiltración.**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no infiltración	30	46.9	46.9
	Infiltración	34	53.1	100.0
	Total	64	100.0	



**Ilustración 19. Histología de la pieza quirúrgica. Infiltración Vs no infiltración.**

- Estadio tumoral.

El estadio tumoral observado fue:

En 21 pacientes (32.8%) eran estadio O, 13 pacientes (42.18%) estadio I,

13 pacientes (20.3%) estadio IIA 3 pacientes (4.6%) estadio IIB.

**Tabla 30. Estadística descriptiva. Estadio tumoral**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	21	32.8	33.8
	I	27	42.18	74.98
	IIA	13	20.3	95.28
	IIB	3	4.6	100.0
	Total	64	100.0	



**Ilustración 20. Diagrama de barras. Estadio tumoral**

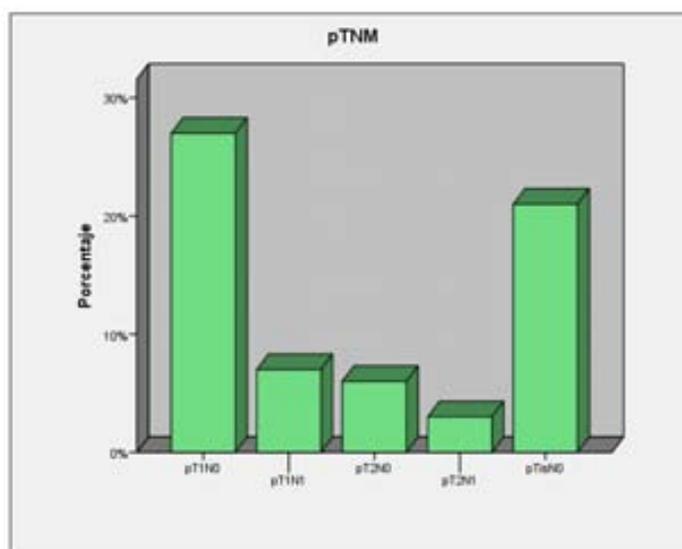
- TNM

El estadiaje pTNM de la lesión fue:

En 21 casos (32.8%) pTisN0, en 27 casos (42.2%) pT1N0, en 7 casos (10.9) pT1N1, en 6 casos (9.4%) pT2N0 y en 3 casos (4.7%) pT2N1.

**Tabla 31. Estadística descriptiva. pTNM**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos pT1N0	27	42.2	42.2	42.2
pT1N1	7	10.9	10.9	53.1
pT2N0	6	9.4	9.4	62.5
pT2N1	3	4.7	4.7	67.2
pTisN0	21	32.8	32.8	100.0
Total	64	100.0	100.0	



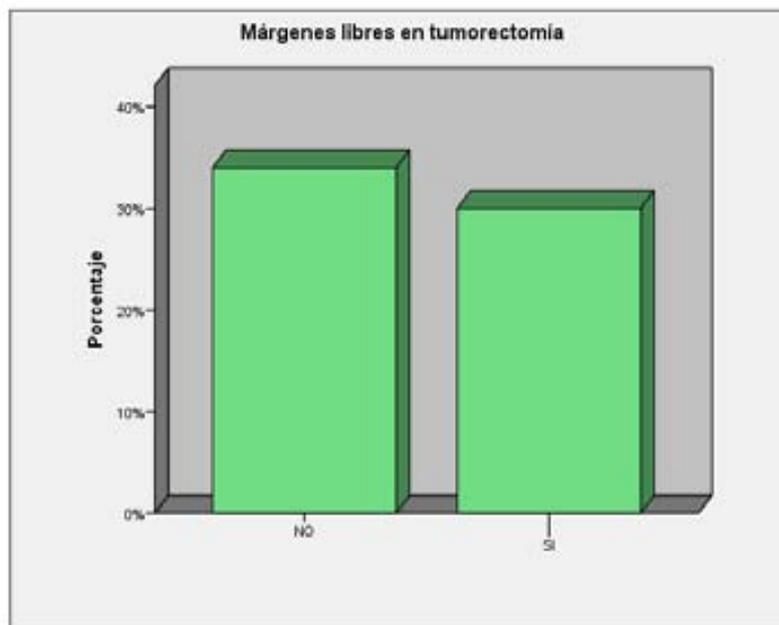
**Ilustración 21. Diagrama de barras. pTNM**

- Márgenes oncológicos en tumorectomía

La exéresis completa de la lesión, es decir con márgenes libres de al menos 2 mm para el carcinoma ductal in situ y de 10 mm el infiltrante se consiguió en 30 casos (46.9%). En 34 casos ( 53.1%) los márgenes de la tumorectomía fueron insuficientes

**Tabla 32. Estadística descriptiva. Márgenes libres en tumorectomía.**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	34	53.1	53.1
	SI	30	46.9	100.0
	Total	64	100.0	

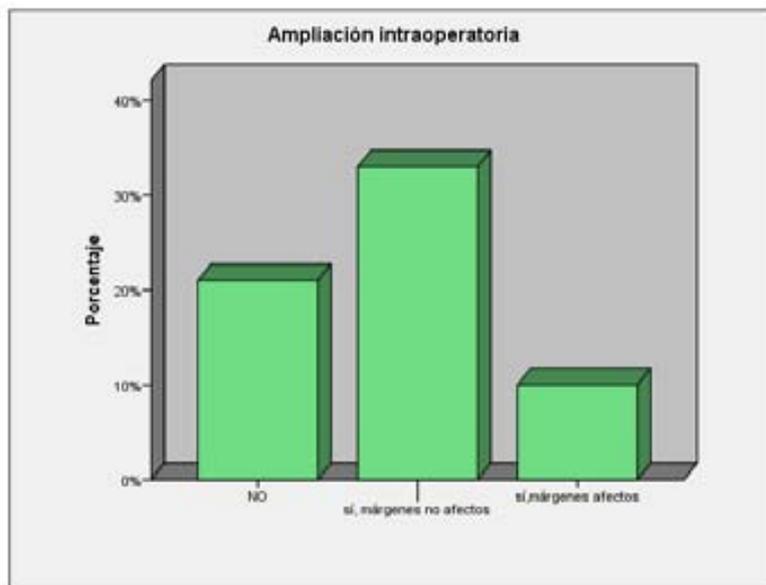


**Ilustración 22. Diagrama de barras. Márgenes libres en tumorectomía.**

En 21 casos (32.8%) no se realizó ampliación en el primer acto quirúrgico  
 En 33 casos (51.6%) se realizó ampliación de los márgenes de tumorectomía en el primera acto quirúrgico sin hallarse más tejido neoplásico en el estudio histológico.  
 En 10 casos (15.6%) se realizó ampliación de los márgenes de tumorectomía en el primera acto quirúrgico hallándose afectación neoplásica en el estudio histológico

**Tabla 33. Realización de ampliación intraoperatoria y afectación.**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	21	32.8	32.8	32.8
	sí, márgenes no afectados	33	51.6	51.6	84.4
	sí, márgenes afectados	10	15.6	15.6	100.0
	Total	64	100.0	100.0	



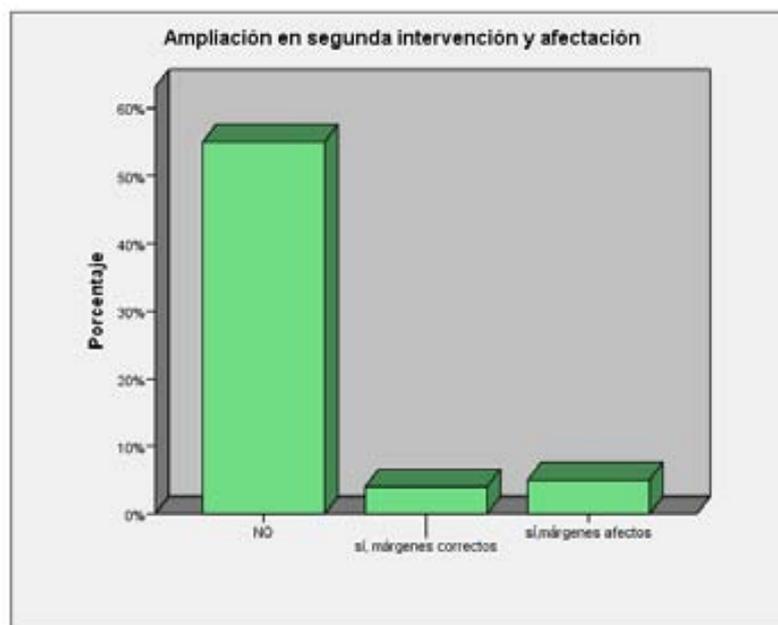
**Ilustración 23. Realización de ampliación intraoperatoria y afectación.**

Las afectación de márgenes obligó a reintervenir 9 pacientes (14.1%), 7 de ellas precisaron únicamente una ampliación de los márgenes quirúrgicos, y 2 precisaron mastectomía

De estos 9 casos, en 4 casos no se identificó afectación por neoplasia en la nueva tumorectomía y en 5 sí se observó neoplasia residual.

**Tabla 34. Ampliación en segunda IQ y afectación**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	55	85.9	85.9	85.9
	sí, márgenes correctos	4	6.3	6.3	92.2
	sí, márgenes afectados	5	7.8	7.8	100.0
	Total	64	100.0	100.0	



**Ilustración 24. Ampliación en segunda IQ y afectación**

- Valoración de ganglio centinela

De los 64 casos, en 54 casos ( 84.37%) no presentaron afectación del ganglio centinela

En 10 casos (15.62%) el ganglio estaba afectado.

En 6 casos (9.375%) se demostró afectación en la impronta intraoperatoria y se realizó linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico

En 4 casos (6.25%) la impronta intraoperatoria no demostró afectación pero sí microafectación en el análisis definitivo. De estos 4 casos , en dos se decidió linfadenectomía en un segundo acto quirúrgico y en dos se decidió no realizar linfadenectomía

En total se realizó linfadenectomía axilar en 8 casos.

Se extrajeron un media de 13.5 ganglios en cada caso (entre 10 y 18), con afectación únicamente del ganglio centinela en 4 casos, y de menos de 4 ganglios en 4 casos.

**Tabla 35. Estadística descriptiva. Afectación del ganglio centinela**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	54	83.1	83.1	83.1
	Microafectación	4	6.25	6.25	89.35
	Macroafectación	6	9.375	9.375	100.0
	Total	64	100.0	100.0	

## 7.2.- Análisis comparativo entre diferentes variables

Dado que el objetivo principal de este estudio es valorar la efectividad de la técnica de SNOLL en las microcalcificaciones, decidimos valorar:

- Capacidad de localizar la lesión: número y porcentaje

La lesión ha sido localizada en los 64 casos (100%) en la tumorectomía inicial

- Capacidad de localizar el ganglio centinela en la gammagrafía: número y porcentaje.

El ganglio centinela se localizó en la gammagrafía en los 64 casos (100%).

- Capacidad de realizar la exéresis de la lesión

- Exéresis de la lesión con márgenes de seguridad en tumorectomía inicial, número y porcentaje, en total y en subgrupos en función de la histología y del patrón mamográfico.
- Logro de márgenes correctos en primera intervención, en total y en subgrupos en función de la histología y del patrón mamográfico.
- Necesidad de reintervenciones, en total y en subgrupos en función de la histología y del patrón mamográfico.

Según la comprobación histológica en 34 casos (53.1%) los márgenes de la tumorectomía inicial eran insuficientes, y en 30 casos (46.9%) los márgenes de la tumorectomía fueron oncológicamente seguros (tabla nº, en apartado previo)

Al estratificar los casos en función del patrón radiológicos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.135$ ) entre las lesiones que debutaron como microcalcificaciones aisladas y aquellas asociadas a otras alteraciones.

**Tabla 36. Tabla de contingencia Microcalcificaciones aisladas \* Márgenes libres en tumorectomía**

		Márgenes libres en tumorectomía		Total
		NO	SI	
Microcalcificaciones aisladas	microcalcificaciones asociadas a otra alteración	8	3	11
	microcalcificaciones aisladas	26	27	53
	Total	34	30	64

**Tabla 37. Pruebas de chi-cuadrado. Microcalcificaciones aisladas \* Márgenes libres en tumorectomía**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.050 <sup>a</sup>	1	.152		
Corrección por continuidad	1.209	1	.271		
Razón de verosimilitudes	2.127	1	.145		
Estadístico exacto de Fisher				.195	.135
Asociación lineal por lineal	2.018	1	.155		
N de casos válidos	64				

En cuanto a la estratificación en función de la histología, se observa que en los casos de lesiones no infiltrantes, de 30 lesiones no infiltrantes, en 19 casos se consiguieron márgenes libres en la tumorectomía inicial (63%) y en 11 de los 30 casos (36.6%) los márgenes de la tumorectomía estaban afectados.

En los casos de lesiones infiltrantes se lograron márgenes libres en 11 de los 34 casos (32.35%) y en 23 casos (67.64%) los márgenes estaban afectados.

Es decir en las lesiones no infiltrantes hay un mayor porcentaje de éxito en la tumorectomía inicial siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.013$ ).

**Tabla 38. Tabla de contingencia Infiltración en pieza quirúrgica \* Márgenes libres en tumorectomía**

		Márgenes libres en tumorectomía		Total
		NO	SI	
Infiltración en pieza quirúrgica	no infiltración	11	19	30
	Infiltración	23	11	34
Total		34	30	64

**Tabla 39. Pruebas de chi-cuadrado. Tabla de contingencia Infiltración en pieza quirúrgica \* Márgenes libres en tumorectomía**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.143 <sup>a</sup>	1	.013		
Corrección por continuidad	4.962	1	.026		
Razón de verosimilitudes	6.237	1	.013		
Estadístico exacto de Fisher				.023	.013
Asociación lineal por lineal	6.047	1	.014		
N de casos válidos	64				

En 43 casos se realizó ampliación intraoperatoria y en 21 casos no se realizó ampliación de los márgenes en la primera intervención.

En 55 de los 64 casos estudiados (83.33%) se lograron márgenes correctos en la primera intervención.

Hay que considerar que de los 55 casos resueltos en un único tiempo quirúrgico en 38 se realizó ampliación intraoperatoria de los márgenes, es decir que en 58,46% del total de los casos la imagen radiológica o la sospecha del cirujano valoraron la tumorectomía marcada mediante la técnica de ROLL como insuficiente o de alto riesgo.

**Tabla 39. Tabla de contingencia Márgenes libres en tumorectomía \* Realización de ampliación intraoperatoria y afectación**

		Realización de ampliación intraoperatoria y afectación			Total	
		NO	sí, márgenes no afectados	sí, márgenes afectados		
Márgenes libres en tumorectomía	NO	Recuento	7	19	8	34
		% del total	10.9%	29.7%	12.5%	53.1%
	SI	Recuento	14	14	2	30
		% del total	21.9%	21.9%	3.1%	46.9%
Total		Recuento	21	33	10	64
		% del total	32.8%	51.6%	15.6%	100.0%

**Tabla 40. Tabla de contingencia Márgenes en imagen intraoperatoria \* Realización de ampliación intraoperatoria y afectación \* Ampliación en segunda IQ y afectación**

Ampliación en segunda IQ y afectación			Realización de ampliación intraoperatoria y afectación			Total
			NO	sí, márgenes no afectados	sí, márgenes afectados	
NO	Márgenes en imagen intraoperatoria	todos >1cm	13	16	4	33
		alguno <1 cm	4	17	1	22
	Total		17	33	5	55
sí, márgenes correctos	Márgenes en imagen intraoperatoria	todos >1cm	3			3
		no hallada o no realizada	1			1
	Total		4			4
sí, márgenes afectados	Márgenes en imagen intraoperatoria	todos >1cm			2	2
		alguno <1 cm			3	3
	Total				5	5
Total	Márgenes en imagen intraoperatoria	todos >1cm	16	16	6	38
		alguno <1 cm	5	17	4	26
	Total		21	33	10	64

Estratificando en función de la histología no se observan diferencias estadísticamente significativas en la realización de la ampliación intraoperatoria y la afectación de dichos márgenes entre los grupos con lesiones infiltrantes y no infiltrantes ( $p=0.218$ ).

**Tabla 41. .Tabla de contingencia Infiltración en pieza quirúrgica \* Realización de ampliación intraoperatoria y afectación**

		Realización de ampliación intraoperatoria y afectación			Total
		NO	sí, márgenes no afectados	sí, márgenes afectados	
Infiltración en pieza quirúrgica	no infiltración	12	12	6	30
	Infiltración	9	21	4	34
Total		21	33	10	64

**Tabla 42. Pruebas de chi-cuadrado. Infiltración en pieza quirúrgica \* Realización de ampliación intraoperatoria y afectación**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.045 <sup>a</sup>	2	.218
Razón de verosimilitudes	3.069	2	.216
N de casos válidos	64		

Al estratificar en función del patrón mamográfico (microcalcificaciones aisladas y las asociadas a otra alteración) tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.175$ ).

**Tabla 43. Tabla de contingencia Microcalcificaciones aisladas \* Realización de ampliación intraoperatoria y afectación**

		Realización de ampliación intraoperatoria y afectación			Total
		NO	sí, márgenes no afectados	sí, márgenes afectados	
Microcalcificaciones aisladas	microcalcificaciones asociadas a otra alteración	1	8	2	11
	microcalcificaciones aisladas	20	25	8	53
Total		21	33	10	64

**Tabla 43. Pruebas de chi-cuadrado Microcalcificaciones aisladas \* Realización de ampliación intraoperatoria y afectación**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.487 <sup>a</sup>	2	.175
Razón de verosimilitudes	4.129	2	.127
N de casos válidos	64		

La afectación de márgenes obligó a reintervenir 9 pacientes (14.1%), 7 de ellos precisaron únicamente una ampliación de los márgenes quirúrgicos, y 2 precisaron mastectomía.

De estos nueve casos, cinco (7.8%) presentaban aún afectación de los márgenes, en cuatro de los casos (6.25%) no se halló enfermedad residual en la nueva pieza quirúrgica.

En dos de los casos se realizó una mastectomía en la segunda intervención. En uno de los casos se trataba de una lesión infiltrante con tumorectomía correcta pero en la que se realizó ampliación intraoperatoria de un margen por sospecha del cirujano a pesar de la placa intraoperatoria correcta. Dicha ampliación intraoperatoria presentó afectación neoplásica en la revisión de la histología.

En el otro caso se trataba de un tumor in situ de gran tamaño, con márgenes de la pieza quirúrgica cercanos a la tumorectomía pero no afectados y en el que se indicó la mastectomía por índice de Van Nuys de 10.

En 7 casos se identificó afectación de márgenes en la primera intervención pero en comité se descartó la necesidad de una segunda intervención (carcinomas ductales in situ con índices de Van Nuys bajos)

**Tabla 44. Tabla 44. Ampliación en segunda IQ y afectación**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	55	85.9	85.9	85.9
	sí, márgenes correctos	4	6.3	6.3	92.2
	sí, márgenes afectados	5	7.8	7.8	100.0
	Total	64	100.0	100.0	

**Tabla 45. Tabla de contingencia Márgenes libres en tumorectomía \* Ampliación en segunda IQ y afectación**

			Ampliación en segunda IQ y afectación			Total
			NO	sí, márgenes correctos	sí, márgenes afectados	
Márgenes libres en tumorectomía	NO	Recuento	26	4	4	34
		% del total	40.6%	6.3%	6.3%	53.1%
	SI	Recuento	29	0	1	30
		% del total	45.3%	.0%	1.6%	46.9%
Total		Recuento	55	4	5	64
		% del total	85.9%	6.3%	7.8%	100.0%

**Tabla 46. Tabla de contingencia Márgenes libres en tumorectomía \* Realización de ampliación intraoperatoria y afectación \* Ampliación en segunda IQ y afectación**

Ampliación en segunda IQ y afectación			Realización de ampliación intraoperatoria y afectación			Total
			NO	sí, márgenes no afectados	sí, márgenes afectados	
NO	Márgenes libres en tumorectomía	NO	3	19	4	26
		SI	14	14	1	29
	Total		17	33	5	55
sí, márgenes correctos	Márgenes libres en tumorectomía	NO	4			4
	Total		4			4
sí, márgenes afectados	Márgenes libres en tumorectomía	NO			4	4
		SI			1	1
	Total				5	5
Total	Márgenes libres en tumorectomía	NO	7	19	8	34
		SI	14	14	2	30
	Total		21	33	10	64

La necesidad de segunda intervención quirúrgica estratificada en función de la histología no presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.572$ ) entre las lesiones infiltrantes y no infiltrantes. Se realizaron 4 reintervenciones en casos de lesiones no infiltrantes y 5 en lesiones infiltrantes.

**Tabla 47. Tabla de contingencia Ampliación en segunda IQ y afectación \* Infiltración en pieza quirúrgica**

		Infiltración en pieza quirúrgica		Total
		no infiltración	Infiltración	
Ampliación en segunda IQ y afectación	NO	26	29	55
	sí, márgenes correctos	1	3	4
	sí, márgenes afectos	3	2	5
Total		30	34	64

**Tabla 48. Pruebas de chi-cuadrado.**

**Ampliación en segunda IQ y afectación \* Infiltración en pieza quirúrgica**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.118 <sup>a</sup>	2	.572
Razón de verosimilitudes	1.161	2	.560
N de casos válidos	64		

La necesidad de segunda intervención quirúrgica estratificada en función del patrón mamográfico no presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.893$ ) entre las lesiones que debutaron como microcalcificaciones aisladas y las asociadas a otras alteraciones. Se realizaron 7 (7/53) reintervenciones en casos de microcalcificaciones aisladas y 2 (2/11) en casos de microcalcificaciones asociadas a otras alteraciones.

**Tabla 49. Tabla de contingencia. Ampliación en segunda IQ y afectación \* Microcalcificaciones aisladas**

		Microcalcificaciones aisladas		Total
		microcalcificaciones asociadas a otra alteración	microcalcificaciones aisladas	
Ampliación en segunda IQ y afectación	NO	9	46	55
	sí, márgenes correctos	1	3	4
	sí, márgenes afectos	1	4	5
Total		11	53	64

**Tabla 50. Pruebas de chi-cuadrado. Ampliación en segunda IQ y afectación \* Microcalcificaciones aislada.**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.226 <sup>a</sup>	2	.893
Razón de verosimilitudes	.208	2	.901
N de casos válidos	64		

- Capacidad de realizar la exéresis del ganglio centinela, número y porcentaje.

La exéresis quirúrgica del ganglio centinela se pudo realizar en los 64 casos (100%), de ellos el 100% se localizaba a nivel axilar. Se identificaron entre 1 y 3 ganglios centinelas, con una media de 1.47 ganglios

Para valorar los objetivos secundarios de nuestro estudio decidimos valorar:

- Tamaño medio de la tumorectomía incluyendo los márgenes resecaados en la intervención inicial, en total y en subgrupos en función la histología y el patrón mamográfico

Como hemos descrito en el apartado de estadística descriptiva la media del volumen de la tumorectomía es de 130.65 cc (mínimo de 18cc y máximo de 512). La media volumen total de la primera intervención, es decir tumorectomía más ampliación en los casos en que se realizó, es de 144.75 cc (mínimo de 18cc y máximo de 515).

En 9 casos se realizó ampliación intraoperatoria pero no se dispone de información histológica respecto al volumen extirpado.

Al estratificar los casos en función del patrón mamográfico (microcalcificaciones aisladas y microcalcificaciones asociadas a otras lesiones) se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.041$ )

El volumen mamario total extirpado en la primera intervención en el caso de microcalcificaciones aisladas es de 132.36cc, y en el caso de las microcalcificaciones asociadas a otra lesión es de 194.27

**Tabla 51. Volumen mamario total extirpado en primera intervención en función de patrón radiológico (I)**

Microcalcificaciones aisladas		N	Media	Desviación típ.	Error típ. De la media
volumen mamario total extirpado en 1ª iq	microcalcificaciones aisladas	44	132.36	69.818	10.525
	microcalcificaciones asociadas a otra alteración	11	194.27	137.843	41.561

**Tabla 52. Volumen mamario total extirpado en primera intervención en función de patrón radiológico (II) T- STUDENT**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	T	Gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
volumen mamario total extirpado en 1ª iq	Se han asumido varianzas iguales	4.375	.041	-2.115	53	.039	-61.909	29.271	-120.619	-3.199
	No se han asumido varianzas iguales			-1.444	11.313	.176	-61.909	42.873	-155.955	32.137

Al estratificar los casos en función de la histología de la pieza quirúrgica, se observa que en los casos de lesiones no infiltrantes la media del volumen mamario total extirpado en la primera intervención es de 143.32cc (mínimo de 37cc y máximo de 357 cc), en los casos de lesiones infiltrantes la media del volumen mamario total extirpado en la primera intervención es de 145.93cc (mínimo de 18 cc y máximo de 515cc), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (  $p=0.915$ )

**Tabla 53 Volumen mamario total extirpado en primera intervención en función de histología**

Infiltración en pieza quirúrgica	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
no infiltración	143.32	25	73.124	37	357
Infiltración	145.93	30	102.539	18	515
Total	144.75	55	89.581	18	515

**Tabla 54. Volumen mamario total extirpado en primera intervención en función de histología (II)**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
volumen mamario total extirpado en 1ª iq	Se han asumido varianzas iguales	1.052	.310	.107	53	.915	2.613	24.484	-46.495	51.722
	No se han asumido varianzas iguales			.110	51.859	.914	2.613	23.756	-45.060	50.287

- Cálculo de la ratio entre el tamaño de la neoplasia según los resultados de la histología y el volumen mamario extirpado en la primera intervención (volumen de tumorectomía junto con ampliación) con esto determinaremos la proporción de tejido mamario sano extirpado, en total y en subgrupos en función de la histología y del patrón mamográfico

El tamaño medio de la neoplasia es de 18.20mm (mínimo de 3 y máximo de 60); Dado que el volumen medio extirpado en la primera intervención es de 130.65 la ratio es de 7.2, es decir el volumen de tejido mamario extirpado es 7.2 veces el tejido neoplásico.

Estratificando en función del tipo histológico el tamaño medio de la neoplasia es de 19.36 mm en el caso de las lesiones infiltrantes y de 17.10 mm en el caso de las lesiones no infiltrantes sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.257$ ).

Como ya se ha especificado en el parámetro anterior, el volumen mamario total en la primera intervención es de 145.93cc en las lesiones infiltrantes y de 142.32cc en las lesiones no infiltrante. Al relacionar los volúmenes de tumorectomías con los de las neoplasias se observa que en el caso de las lesiones infiltrantes la ratio es de 7.5 y en el caso de las lesiones no infiltrantes la ratio de 8.4; es decir se ha realizado la exéresis de tejido mamario sano 7.5 y 8.4 veces mayor que el tejido neoplásico, respectivamente.

Al realizar los mismos estudios estratificando los casos en función del patrón mamográfico se observa que en el caso de las microcalcificaciones aisladas el tamaño medio de la neoplasia ha sido de 18.9mm. Dado que el volumen medio extirpado en la primera intervención fue de 132.6 cc, la ratio es de 7.02. En el caso de las lesiones en que las microcalcificaciones se asociaban a otra alteración del patrón mamográfico, el tamaño medio de la lesión era de 15.55mm en relación a un volumen extirpado en la primera intervención de 194.27, cosa que genera una ratio de 12.4.

**Tabla 55. Tamaño histológico de la neoplasia en función del tipo histológico (I)**

Infiltración en pieza quirúrgica		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Tamaño histológico de la neoplasia	Infiltración	33	19.36	13.649	2.376
	no infiltración	30	17.13	11.001	2.008

**Tabla 56. Tamaño histológico de la neoplasia en función del tipo histológico (II)**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
Tamaño histológico de la neoplasia	Se han asumido varianzas iguales	1.307	.257
	No se han asumido varianzas iguales		

Tabla 57. Tamaño histológico de la neoplasia en función del tipo histológico (III)

		Prueba T para igualdad de medias				
		t	gl	Sig.(bilateral)	Diferencia de medias	Erros típico de la
Tamaño histológico de la neoplasia	Se han asumido varianzas iguales	.710	61	.481	2.230	3.143
	No se han asumido varianzas iguales	.717	60.170	.476	2.230	

- Correlación entre la histología de la biopsia diagnóstica y la histología en la pieza quirúrgica, con la finalidad de determinar la fiabilidad diagnóstica de la biopsia inicial, factor que se correlaciona con un correcto planteamiento terapéutico.

Al valorar la correlación entre la histología en la biopsia diagnóstica y la histología en el estudio de la pieza quirúrgica definitiva se observa un alto grado de concordancia respecto a la presencia de infiltración, siendo la concordancia estadísticamente significativa ( $p=0.002$ ).

En aquellos casos en que la biopsia inicial no era específica se observa que en la valoración de la histología en la pieza quirúrgica definitiva se distribuyen homogéneamente entre lesiones infiltrantes y no infiltrantes, es decir, entre las lesiones infiltrantes y no infiltrantes no hay diferencias en la dificultad diagnóstica.

**Tabla 58. Tabla de contingencia Lesion infiltrante en biopsia \* Infiltración en pieza quirúrgica**

		Infiltración en pieza quirúrgica		Total
		no infiltración	infiltración	
Lesion infiltrante en biopsia	no infiltrante	18	6	24
	infiltrante	7	18	25
	no especificado	3	7	10
Total		28	31	59

**Tabla 59. Chi-cuadrado. Lesion infiltrante en biopsia \* Infiltración en pieza quirúrgica**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12.319 <sup>a</sup>	2	.002
Razón de verosimilitudes	12.782	2	.002
Asociación lineal por lineal	8.973	1	.003
N de casos válidos	59		

- Correlación entre el tamaño de la lesión objetivado por histología y observado por mamografía y resonancia magnética para valorar la validez de ambas técnicas de imagen en la correcta medición de la lesión, en total, y en función de histología y patrón mamográfico.

El tamaño medio de la lesión en la RMN es de 20.55 mm (DS 15.979). Hay que considerar que se ha realizado resonancia únicamente en 20 casos y que en los casos en que no se ha detectado imágenes claramente patológicas se ha valorado el tamaño de la lesión por resonancia es de 0 mm. El tamaño medio de la lesión en mamografía considerando los 20 casos en que se realizó RMN fue de 21.05 mm (DS 13.048)

Al realizar el estudio estadístico se comprueba que no existen diferencias estadísticamente significativas en el tamaño observado con ambas técnicas de imagen (p=0.185)

**Tabla 60. Tamaño por mamografía \* Tamaño por RMN (I)**

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 Tamaño de la lesión en mamografía	21.05	20	13.048	2.918
Tamaño de lesión en la RMN (mm)	20.55	20	15.979	3.573

**Tabla 61. Tamaño por mamografía \* Tamaño por RMN (II)**

	N	Correlación	Sig.
Par 1 Tamaño de la lesión en mamografía y Tamaño de lesión en la RMN (mm)	20	.309	.185

**Tabla 62. Tamaño por mamografía \* Tamaño por RMN (III)**

		Diferencias relacionadas				
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Par 1	Tamaño de la lesión en mamografía - Tamaño de lesión en la RMN (mm)	.500	17.228	3.852	-7.563	8.563

**Tabla 63. Tamaño por mamografía \* Tamaño por RMN (IV)**

		T	gl	Sig. (bilateral)
Par 1	Tamaño de la lesión en mamografía - Tamaño de lesión en la RMN (mm)	.130	19	.898

El estudio de la correlación de la media de la lesión en la pieza histológica (media 19.21mm, DS 12.194) respecto a la media del tamaño de la lesión en la mamografía (media 21.83mm, DS 11.744) no demuestra diferencias estadísticamente significativas (p=0.261).

**Tabla 64. Tamaño mamografía \* Tamaño histología (I)**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	Tamaño de la lesión en mamografía	21.83	47	11.744	1.713
	Tamaño histológico de la neoplasia	19.21	47	12.194	1.779

**Tabla 65. Tamaño mamografía \* Tamaño histología (II)**

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Tamaño de la lesión en mamografía - Tamaño histológico de la neoplasia	2.617	15.760	2.299	-2.010	7.244	1.138	46	.261

El estudio de la correlación de la media de la lesión en la pieza histológica (media 18.12mm, DS 11.289) respecto a la media del tamaño de la lesión en la resonancia magnética (media 19mm, DS 17.224) no demuestra diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.802$ ).

**Tabla 66. Tamaño RMN \* Tamaño histología (I)**

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 Tamaño de lesión en la RMN (mm)	19.00	25	17.224	3.445
Tamaño histológico de la neoplasia	18.12	25	11.289	2.258

**Tabla 67. Tamaño mamografía \* Tamaño histología (II)**

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 Tamaño de lesión en la RMN (mm) - Tamaño histológico de la neoplasia	.880	17.331	3.466	-6.274	8.034	.254	24	.802

### 7.3.- Análisis comparativo con el grupo de guía metálica y con la literatura

Comparamos los datos hallados en el presente estudio respecto a los datos hallados en el grupo arpón en el trabajo piloto presentado en el apartado 2 de la presente memoria y con los trabajos más relevantes de la literatura que comparan la técnica de guía metálica y la técnica de ROLL.

Dichos trabajos son los publicados por:

Gray et al. en el 2001<sup>(94)</sup>,

Zgajnar et al <sup>(93)</sup> en el 2004, Rampaul et al <sup>(96)</sup> en el 2004,

Fraile et al <sup>(86)</sup> en el año 2005, Nadeem et al <sup>(91)</sup> en el 2005, Thind et al <sup>(92)</sup> en el 2005,

Medina et al <sup>(95)</sup> en el 2008 y

Mariscal et al <sup>(90)</sup> en el 2009

**Tabla 68. Comparación entre estudios (I).Modificado de Mariscal et al (90)**

ESTUDIO	FECHA	TIPO DE ESTUDIO	Índice localización (ROLL/GUIA)	Márgenes libres (ROLL/GUIA)	Reintervención por márgenes afectos(ROLL/GUIA)
Fraile	2005	retrospectivo	100%	80%/70%	
Nadeem	2005	retrospectivo	100%	83%/57%	
Thind	2005	retrospectivo	100%	84%/60% p=0.002	16%/40%
Zgajnar	2004	retrospectivo	100%	70%/44% p=0.005	30%/56%
Rampaul	2004	prospectivo	96%/94%	-----	
Ronka	2004	Prospectivo	100%	87%/42% p<0.05	11%/21%
Gray	2001	Prospectivo	100%	74%/43% p=0.02	
Medina	2008	Prospectivo	100%	89%/63% p<0-05	11.1%/37.5%
Mariscal	2009	Prospectivo	100%	89.4%/82.4% (ns)	7.6%/17.6%
Validación	2009	Prospectivo	100%	60%/85%(ns)	40%/30% (ns)
<b>ESTUDIO ACTUAL</b>	<b>2012</b>	<b>Prospectivo</b>	<b>1005</b>	<b>53%&lt;(tumorectomía) 76.6%(1ª IQ)</b>	<b>14.1%</b>

Tabla 69. Comparación entre estudios (II).Modificado de Mariscal el at (90)

ESTUDIO	Duración localización	Volumen Pieza quirúrgica	Tipo de Lesión	Ratio Tamaño pieza /tamaño neo
Fraile	-----	-----		>ROLL
Nadeem	<ROLL p<0.001	<ROLL p=0.013		<ROLL (ns)
Thind	<ROLL p<0.001	-----		2.53/3.57
Zgajnar	-----	-----		>ROLL (ns) <sup>2</sup>
Rampaul	<ROLL (ns)	<ROLL (ns)		>ROLL (ns)
Ronka	-----	-----		<ROLL (p<0.05)
Gray	>ROLL (ns)	<ROLL (ns)		<ROLL (ns)
Medina	<ROLL (p<0.001)	<ROLL (ns)		-----
Mariscal	<ROLL (ns)	>ROLL (NS)	Solo malignas	8.04/7.97
Validación	<ROLL (p<0.05)	<ROLL (p<0.05)	Solo malignas	8.06/8.14
ESTUDIO ACTUAL	-----	-----	Solo malignas	

8.-DISCUSIÓN.

---

---

---



La evolución en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama ha sufrido una serie de cambios vertiginosos en los últimos años. Desde la que se consideraba una enfermedad intratable o incurable y para la que se utilizaban técnicas quirúrgicas altamente agresivas y mutilantes hasta la actualidad en que se propugnan estudios radiológicos e histológicos exhaustivos para realizar una aproximación terapéutica específica a cada caso y cada forma de presentación se han llevado a cabo numerosas mejoras.

El desarrollo del cribaje mamográfico y la sensibilización de la población han permitido mejorar el diagnóstico de las lesiones malignas de mama. Actualmente el 50% de las lesiones se diagnostican precozmente, con lesiones no palpables y frecuentemente sin afectación de las adenopatías axilares.

La alta incidencia de neoplasias no palpables ha llevado al desarrollo de técnicas de localización que permiten un tratamiento conservador, con preservación de la glándula mamaria pero que deben cumplir con los requisitos de la cirugía oncológica.

Desde los años 60 en que Shapiro presenta el primer programa de cribaje mamario mediante el Health Insurance Plan of New York <sup>(4)</sup>, hasta la actualidad las técnicas de localización de las lesiones no palpables se han desarrollado hasta plantear un amplio abanico de posibilidades.

Las lesiones no palpables se asocian generalmente a lesiones de menor tamaño y estadiaje pero cuya correcta filiación y tratamiento se ve dificultada por la necesidad de técnicas de localización fiables; ya que se trata de lesiones tributarias de un tratamiento conservador en la mayoría de casos

Se han utilizado múltiples métodos de localización para guiar al cirujano y permitir una exéresis óptima de la lesión. Uno de los métodos más usados han sido las guías metálicas, con sus múltiples variantes, que han evolucionado en función de la demanda. Las más comunes son el garfio de Kopans <sup>(35, 36)</sup> y la aguja con cabo curvo y retráctil de Homer <sup>(38)</sup>.

La localización mediante guías metálicas, a pesar de su comprobada utilidad, presenta ciertos inconvenientes como el riesgo de desplazamiento durante la manipulación quirúrgica, la necesidad de una cuidadosa coordinación entre los equipos de radiología y cirugía para evitar un tiempo excesivo entre la colocación de la guía y su exéresis en quirófano y las evidentes molestias que produce a la paciente.

La búsqueda de alternativas que minimicen estos inconvenientes llevó al equipo del Instituto Europeo di Oncología de Milán <sup>(44)</sup> al desarrollo de la técnica que popularmente se conoce como ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization) que permite la localización de lesiones no palpables mediante la inyección de radiotrazador no absorbible preoperatoriamente y su posterior localización intraoperatoria mediante una prueba gamma.

El primer estudio que comparaba estas dos técnicas (ROLL y guía metálica) <sup>(45)</sup>, demostró que ROLL era una técnica más fácil y rápida, que permitía la exéresis de menor volumen de tejido mamario con una mayor concentricidad de la neoplasia en la pieza quirúrgica. Se han desarrollado otros muchos estudios posteriormente <sup>(90,91, 92, 93, 94, 95, 96)</sup> que indican que la técnica de ROLL es superior a la clásica técnica de la guía metálica, pero no hemos hallado en la revisión bibliográfica estudios orientados a la valoración de ambas técnicas en la identificación de microcalcificaciones malignas.

El estudio de las microcalcificaciones comportan una dificultad añadida: las microcalcificaciones no son visibles por ecografía y frecuentemente no se relacionan con un nódulo identificable lo que hace que su marcaje e identificación sean más complejos.

Además, se atribuye a la presencia de microcalcificaciones unas características de mayor agresividad. Varios estudios sugieren que los carcinomas in situ o invasivos con componente in situ son más comunes en las mujeres jóvenes y frecuentemente se presentan en la mamografía como aumentos de densidad o microcalcificaciones. Pero otros estudios relacionan las microcalcificaciones con características tumorales poco favorables, como mayor tamaño tumoral, mayor grado histológico, receptores hormonales negativos y adenopatías positivas. El elevado “turn over” celular en tumores agresivos justificaría la necrosis que las microcalcificaciones suponen. Los carcinomas ductales in situ con microcalcificaciones son pobremente diferenciados y principalmente del subtipo comedo. Cuando las microcalcificaciones se dan en los carcinomas invasivos se relacionan con tumores de alto grado y mal pronóstico.

Por tanto, es de vital importancia asegurar la validez de la técnica de localización de las microcalcificaciones para su tratamiento óptimo.

Al aplicar la técnica de SNOLL (Sentinel Node Occult Lesion Localization), consistente en la inyección de un único radiotrazador para la localización de la lesión no palpable y

la detección de ganglio centinela, han reducido las molestias a las pacientes, ya que con una única manipulación intervencionista se ha logrado identificar ambas lesiones con un éxito de 100%. Es decir en todos los casos se ha comprobado la inyección de contraste intralesional y en todos los casos se ha identificado el ganglio centinela tanto en la gammagrafía preoperatoria como en el acto quirúrgico.

Otro aspecto destacable es que durante el acto quirúrgico se realiza tumorectomía según las indicaciones de medicina nuclear con incisión sobre el punto de máxima actividad (punto caliente) y exéresis de la lesión comprobando no dejar actividad residual en el lecho quirúrgico. Esto permite un abordaje directo y con menor trayecto, entre la incisión cutánea y la lesión, lo que en general supone una mejoría en la localización de dicha lesión. En la comprobación radiológica de la pieza de tumorectomía se comprobó la inclusión de la lesión en las microcalcificaciones en todos los casos, por lo que consideramos que la técnica de ROLL tuvo un éxito de 100% en la localización de la lesión intraoperatoriamente. Ahora bien la comprobación radiológica de la tumorectomía no demostró exéresis con márgenes correctos en todos los casos. En 38 casos (59.4%) todos los márgenes de la pieza se encontraban a más de 1 cm del margen tumoral lo que se considera márgenes radiológicamente seguros, mientras que en 26 casos (40.6%) uno o más márgenes se encontraban a menos de 1 cm, es decir márgenes insuficientes que obligan a ampliación en el mismo acto quirúrgico de aquellos márgenes previamente marcados como insuficientes. De ahí la importancia de seguir realizando la radiografía intraoperatoria de la pieza quirúrgica a pesar de estar seguros de haber logrado una exéresis completa.

Por lo tanto, en la actualidad, la comprobación radiológica está indicada en todos los casos en que se realiza tratamiento conservador de una lesión no palpable independientemente de la técnica de localización (guía o ROLL), de la forma mamográfica de presentación (en estos casos microcalcificaciones o microcalcificaciones asociadas a otra lesión mamográfica) o tipo histológico de la lesión a extirpada (infiltrante o in situ). Pero también es cierto que en la mayor parte de la bibliografía<sup>(92,96)</sup> no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los casos guía o Roll respecto a la necesidad de realizar ampliaciones intraoperatorias por márgenes insuficientes en la placa intraoperatoria, todo y que en la mayoría de dichos estudios no se especifican los resultados de dicha mamografía. En el estudio de Ruvalcaba del año 2009<sup>(97)</sup> realizado con la finalidad de valorar los resultados de la realización de

mamografía intraoperatoria, se observó que la ampliación intraoperatoria de los márgenes radiológicamente afectos permitían disminuir en un 50% la necesidad de reintervenciones. Aun así, en aquellos casos en que la lesión era maligna y los márgenes radiológicos fueron dados por correctos, presentaron afectación histológica en el 37.5%, precisando reintervención en el 18.7% de los casos. Es importante destacar que la mayoría de los casos en que se observó dicha discordancia entre la afectación radiológica e histológica correspondió a microcalcificaciones malignas (83.3%).

Al analizar los datos del presente estudio no observamos diferencias significativas en la capacidad de localizar y extirpar la lesión identificada radiológicamente respecto a los de la literatura.

Al valorar los parámetros histológicos que hemos obtenido en el presente estudio, en 34 casos (53.1%) los márgenes de la tumorectomía inicial eran insuficientes, y en 30 casos (46.9%) los márgenes de la tumorectomía fueron oncológicamente seguros. De este elevado porcentaje en los que los márgenes de la tumorectomía fueron insuficientes, en 14 casos la placa intraoperatoria reflejó unos márgenes correctos y en 20 casos la imagen radiológica ya demostraba que los márgenes de la tumorectomía eran insuficientes. Estos resultados son equiparables a los observados por Ruvalcaba.

De los 30 casos en que los márgenes histológicos fueron correctos (46.9%), en 24 casos la imagen radiológica era concordante mientras que en 6 casos la imagen radiológica era sugestiva de afectación.

Todo lo expuesto apunta a que la realización de la mamografía intraoperatoria como prueba diagnóstica de afectación, presenta baja sensibilidad (31.25%) y baja especificidad (37.5%), por lo que cabe plantearse la necesidad de realizar ampliación de márgenes de forma rutinaria, aún a riesgo de aumentar el volumen de las tumorectomías, para disminuir la posibilidad de reintervenciones.

De los 32 casos en que la mamografía intraoperatoria mostraba márgenes de más de 1 cm, en 22 casos se realizó ampliación de márgenes en el mismo acto quirúrgico por sospecha clínica o por decisión del cirujano. De estos 22 casos en 8 los márgenes de la tumorectomía fueron insuficientes y por tanto la ampliación bien indicada, mientras que en 14 casos la ampliación fue innecesaria. Este dato es muy relevante, ya que nos indica el bajo grado de confianza de los clínicos en los resultados de la imagen radiológica intraoperatoria y es otro punto a favor de la realización de ampliación sistemática de los

márgenes. Además, la afectación de márgenes obligó a reintervenir 9 pacientes (14.1%), de los que 7 precisaron únicamente una ampliación de los márgenes quirúrgicos, y a 2 pacientes se les realizó una mastectomía.

Si nos atenemos a los 9 casos reoperados, en 4 no se identificó afectación por neoplasia en la nueva tumorectomía y en 5 sí se observó neoplasia residual. Es decir, de los 9 casos en que se indicó reintervención, en el 44.4% de los casos ésta no modificó el pronóstico. En la revisión de Groot<sup>(98)</sup> cuando los márgenes quirúrgicos son menores de 2 mm en las lesiones no infiltrantes, la realización de ampliaciones no modifica el pronóstico ni la supervivencia por lo que las reampliaciones en estos casos no estarían justificadas. Aun así consideramos que un 55.6% de positividad justifica la ampliación sistematizada de márgenes. Cabe destacar que en 7 casos se identificó afectación de márgenes en la primera intervención pero en comité se descartó la necesidad de una segunda intervención ya que se trataba de carcinomas ductales in situ con índices de Van Nuys bajos. Respecto a la necesidad de mastectomía se indicó únicamente en dos casos (3.125%). Uno se trataba de una lesión infiltrante con tumorectomía correcta pero en la que se realizó ampliación intraoperatoria de un margen por sospecha del cirujano a pesar de la placa intraoperatoria correcta, observándose afectación neoplásica en dicha ampliación. El otro caso se trataba de un tumor in situ de gran tamaño con márgenes de la pieza quirúrgica cercanos a la tumorectomía pero no afectados, y en el que se indicó la mastectomía por índice de Van Nuys de 10. A pesar de que inicialmente un porcentaje de reintervenciones del 14% puede parecer elevado, la revisión de la bibliografía presenta alta variabilidad en estas cifras.

Así, mientras Feggi en el 2001<sup>(99)</sup> presenta porcentajes de reintervención del 2.73%, otros estudios demuestran hasta un 17% de reintervenciones a causa de la afectación histológica de los márgenes y un porcentaje de mastectomías del 9%.

Por otro lado la controversia en el pronóstico de aquellos casos en que los márgenes histológicos son insuficientes hace replantear la necesidad de reintervención en un gran número de casos<sup>(98)</sup>.

Es indudable que si nos atenemos a los datos presentados, la ampliación sistemática parecería ser más efectiva y resolutive que la ampliación selectiva

Uno de los objetivos de este trabajo, era el de identificar subgrupos dentro del grupo de estudio (microcalcificaciones malignas) que pudieran presentar resultados diferentes respecto a la viabilidad de la técnica de ROLL, con la finalidad de establecer indicaciones ajustadas a cada caso. En este sentido, hemos estratificado los resultados en función del patrón histológico de la lesión. Dado que trabajamos con un grupo de estudio de volumen reducido, se decidió estratificar entre lesiones infiltrantes y no infiltrantes. Se descartó la división en un mayor número de subgrupos (carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante etc.) por presentar menor relevancia clínica que la división entre aquellas lesiones con o sin capacidad de metastatizar.

Al estudiar los resultados de la tumorectomía inicial en función de la histología se observa que, de los 30 casos de lesiones no infiltrantes, en 19 casos se consiguieron márgenes libres en la tumorectomía inicial (63%) y en los 11 restantes (36.6%) los márgenes de la tumorectomía estaban afectados. En contraposición, en los casos de lesiones infiltrantes se invirtieron los porcentajes ya que se lograron márgenes libres en 11 de los 34 casos (32.35%) mientras que en 23 casos (67.64%) los márgenes estaban afectados. Nos llama poderosamente la atención que en las lesiones no infiltrantes hay un mayor porcentaje de éxito en la tumorectomía inicial, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.013$ ).

Sin embargo, cuando hacemos la valoración de la realización de ampliación intraoperatoria y sus resultados en función de la histología de la lesión no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de lesiones infiltrantes y no infiltrantes ( $p=0.218$ ). De todos modos, al analizar la repercusión sobre la necesidad de reintervención, comprobamos que se realizaron 4 reintervenciones en caso de lesiones no infiltrantes y 5 en caso de lesiones infiltrantes, de nuevo sin que se observen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.572$ ).

Estos resultados nos llevaron a optar por el estudio de otro posible subgrupo dentro de las microcalcificaciones malignas. Se estratificaron los casos en función de si la imagen mamográfica de diagnóstico presentaba microcalcificaciones aisladas o microcalcificaciones asociadas a alguna otra alteración radiológica en la mamografía, considerando la posibilidad de que otra alteración además de las microcalcificaciones

podría facilitar su localización, así como la inyección de trazador y consecuentemente obtener una exéresis más adecuada.

Y así observamos que en 53 casos, la mamografía demostraba únicamente microcalcificaciones, y que de estos 53 en 27 la tumorectomía inicial consiguió resultados oncológicos y en 26 los márgenes fueron insuficientes. Respecto a los 11 casos en que las microcalcificaciones se asociaban a otra alteración, en 3 casos los resultados de la tumorectomía inicial fueron correctos mientras que en 8 casos la tumorectomía inicial fue insuficiente, dichos resultados no presentan significación estadística (( $p=0.135$ ). Consecuentemente, podemos afirmar que la radicalidad quirúrgica en la tumorectomía inicial en función del patrón mamográfico no demostró ventajas en ninguno de los subgrupos.

El estudio de la ampliación en el primer acto quirúrgico en función del patrón mamográfico entre las lesiones que se presentaron como microcalcificaciones y las lesiones presentadas como microcalcificaciones asociadas a otras alteraciones, tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.175$ ) entre ambos grupos como se puede observar en la tabla 43

Respecto a la necesidad de una segunda intervención quirúrgica estratificada en función del patrón mamográfico, tampoco evidenciamos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.893$ ) entre las lesiones que debutaron como microcalcificaciones aisladas y las asociadas a otras alteraciones como observamos en la tabla 49.

A pesar de que la impresión subjetiva de clínicos y radiólogos es que las microcalcificaciones asociadas a otra alteración radiológica han de poder identificarse y extirparse con mayor facilidad, en el presente estudio no se demuestran diferencias entre ambos grupos. Cuando analizamos la diferenciación en función de la histología, únicamente se observa una diferencia significativa respecto al éxito de la tumorectomía en las lesiones no infiltrantes. Es decir que a pesar de que las lesiones in situ presentan mayor tendencia al crecimiento local, en el presente estudio esto no ha dificultado su tratamiento oncológico.

Es indudable que una consecuencia de las ampliaciones sistematizadas de todos los márgenes de la tumorectomía es la exéresis de un mayor porcentaje de tejido mamario sano, con las consabidas secuelas estéticas. Sin embargo la prioridad del tratamiento de cualquier neoplasia es la radicalidad quirúrgica y la exéresis de un mayor volumen de

tejido sano respecto al volumen neoplásico es un indicador de menor calidad de la técnica de localización.

En este sentido, la media del volumen de tumorectomía extirpada siguiendo la guía de la sonda gamma es de 130.65 cc, con un mínimo de 18 cc y un máximo de 512 cc, pero la media de volumen extirpado en la primera intervención, es decir la tumorectomía inicial más las ampliaciones indicadas por la placa intraoperatoria o a criterio del cirujano aumenta hasta 144.75cc. En 9 casos se realizó ampliación de márgenes en la primera intervención pero el análisis anatomopatológico no especifica el volumen extirpado por lo que cabe la posibilidad de que la media del volumen total extirpado en la primera intervención se haya infraestimado. Debemos tener en cuenta que el cálculo del volumen extirpado es aproximado ya que se basa en la multiplicación del tamaño de las dimensiones (alto, ancho y profundo). Sin embargo, la pieza quirúrgica no es un volumen esférico, sino que es menor. Aunque el hecho de aplicar esta fórmula a todos los casos hace que la muestra sea uniforme.

En un estudio paralelo de nuestro grupo, se realizó la medición del volumen tumoral extirpado mediante la aplicación del teorema de Arquímedes (volumen de líquido desplazado al sumergir la tumorectomía en él), nos ha permitido observar que la medición del volumen según la técnica de multiplicación de las tres dimensiones sobreestima el volumen extirpado. Aun así, dado que la sobreestimación se ha aplicado a todos los casos, tal como hemos apuntado anteriormente, consideramos que el sesgo aplicado de forma uniforme en todos los casos del estudio no altera los porcentajes de nuestros resultados.

Con la finalidad de valorar que cantidad del tejido extirpado era tejido tumoral y que cantidad sano se ha extirpado, decidimos calcular una ratio entre el tamaño tumoral y el volumen de tejido extirpado en la primera intervención. Así observamos que el tamaño medio de la neoplasia es de 18.2, por lo que al relacionar este tamaño con el volumen medio extirpado en la primera intervención (de 130.65) la ratio es de 7.2, es decir el volumen de tejido mamario extirpado es 7.2 veces el tejido neoplásico.

Comparamos este parámetro con respecto a la literatura con la finalidad de confirmar si la exéresis de microcalcificaciones malignas mediante la técnica de ROLL es, además de oncológicamente seguro, igual de preciso que la técnica de localización con guía o que la localización mediante técnica ROLL de otro tipo de lesiones. No todos los estudios de valoración de la técnica ROLL nos dan información suficiente para calcular

dicha ratio. Así, Rampaul et cols <sup>(100)</sup>, valoran el tamaño de la tumorectomía realizada en los casos extirpados con guía y los casos localizados con ROLL sin observar diferencias significativas pero no aportan datos sobre el tamaño real de la neoplasia. Thind et al <sup>(92)</sup> refieren tamaño medio de la lesión a extirpar de 15 mm en las lesiones extirpadas con ROLL y 14 mm en las lesiones extirpadas con guía, pero peso extirpado en el caso de ROLL de 38gr y en el caso guía de 50 gr, lo que permite calcular una ratio de 2.53 en la técnica de ROLL y de 3.57 en la técnica de guía. A pesar de que la ratio calculada en este caso es significativamente menor que la calculada en nuestro estudio, hay que recordar que en el estudio de Thind el cálculo se refiere al peso de la tumorectomía y no al volumen y que se estudiaron tanto lesiones malignas como benignas por lo que los márgenes necesarios eran menores. En el trabajo de Mariscal et al <sup>(90)</sup> la media del tamaño de las lesiones extirpadas con ROLL fue de 15 mm y la de las lesiones extirpadas con guía de 14.8, mientras que los volúmenes de las tumorectomías de las lesiones extirpadas con ROLL fue de 120.7cc y de las tumorectomías extirpadas con guías de 118. Dadas estas cifras las ratios calculadas son 8.04 en el caso del grupo ROLL y 7.97 en el grupo guía, cifras similares e incluso algo mayores a las calculadas en nuestro estudio. De la misma forma el estudio piloto realizado para comparar el uso de la guía y la técnica de ROLL en las microcalcificaciones permitió obtener Ratios de 8.06 en el grupo ROLL y de 8.14 en el grupo guía. Por tanto no observamos diferencias significativas en la cantidad de tejido sano extirpado con finalidad oncológica en el tratamiento de las microcalcificaciones malignas mediante técnica de ROLL respecto a la técnica con guía.

Al estudiar el volumen extirpado respecto al tamaño tumoral estratificando los casos en función del patrón mamográfico de presentación, observamos que el volumen mamario total extirpado en la primera intervención en el caso de microcalcificaciones aisladas es de 132.36cc, y en el caso de las microcalcificaciones asociadas a otra lesión es de 194.27cc, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.041$ ). Al calcular la ratio entre volumen extirpado y tamaño de la lesión, llama la atención que en los casos de microcalcificaciones aisladas, el tamaño de la lesión tenía una media de 18 mm, lo que nos permite calcular una ratio de 7.02, es decir que en los casos de microcalcificaciones sin otra alteración mamográfica el tejido extirpado era 7.02 veces mayor que la lesión, mientras que en el caso de las microcalcificaciones asociadas a otra alteración mamográfica el tamaño medio de la lesión fue de 15.5 mm, lo que dado el

volumen extirpado nos permite calcular una ratio de 12.4. Es decir que en los casos de microcalcificaciones asociadas a otra alteración, el volumen de tejido sano extirpado es significativamente mayor que en las microcalcificaciones aisladas y que lo observado en la literatura.

Frente a estos datos, no nos sorprende que al estratificar los casos en función de la histología de la pieza quirúrgica, observamos una media de volumen mamario total extirpado en la primera intervención de 143.32cc en los casos de lesiones no infiltrantes, y en los casos de lesiones infiltrantes, la media del volumen mamario total extirpado en la primera intervención es de 145.93cc, no observando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0.915$ ).

Respecto al tamaño de la lesión, el tamaño medio de la neoplasia en las lesiones no infiltrantes fue de 19.36 mm lo que nos permite calcular una ratio de 8.4. En cuanto a las lesiones infiltrantes, el tamaño medio de la lesión fue de 17.10 mm lo que nos permite establecer una ratio algo más ajustada, de 7.5.

El hecho de que las lesiones no infiltrantes hayan sido tratadas con tumorectomías más radicales se puede relacionar con el temor del cirujano a una mayor extensión local, ya que con frecuencia las lesiones no infiltrantes presentan un comportamiento local más incierto y mayor porcentaje de multifocalidad.

Además de la valoración de los parámetros correspondientes al tratamiento de la lesión mamaria no palpable, la correcta valoración de la técnica de SNOLL precisa el estudio de los resultados del estudio del ganglio centinela. Así, de los 64 casos estudiados en el presente estudio, en el 100% de los casos se consiguió identificar el ganglio centinela mediante linfogammagrafía. No observamos ningún caso de bloqueo axilar metastásico que impidiera la localización quirúrgica del ganglio centinela hecho que se relaciona con los estadios tumorales bajos del estudio. No se observó ningún caso de migración extraaxilar. Durante el tiempo quirúrgico se localizó el punto caliente axilar en todos los casos y se identificaron entre 1 y 3 ganglios centinelas, con una media de 1.44 ganglios, lo que es un dato favorable respecto a la técnica de inyección y al tipo de sustancia inyectada ya que permitió la migración en todos los casos, sin que la migración excesiva impidiera una correcta identificación del ganglio centinela.

De los 64 casos, en 58 casos (90.625%), la impronta intraoperatoria fue negativa para metástasis. En 6 casos (9.375%) se demostró afectación por macrometástasis en la

impronta intraoperatoria y se realizó linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico.

El estudio anatomopatológico definitivo demostró afectación en 4 casos más; de los 4 en dos casos la afectación fue por micrometástasis y se decidió en comité no realizar linfadenectomía axilar mientras que otros dos casos precisaron una segunda intervención para realiza la linfadenectomía axilar. En total la afectación axilar se observó en 10 casos (15.62%) y se realizó linfadenectomía axilar en 8. Se extrajeron una media de 13.5 ganglios (rango 10-18), con afectación únicamente del ganglio centinela en 4 casos, y de menos de 4 ganglios también en 4 casos.

A pesar de que el objetivo principal del presente estudio es la valoración de la técnica de SNOLL (ROLL + BGC) como medio de localización intraoperatoria de las microcalcificaciones malignas, nos planteamos si se puede optimizar la valoración preoperatoria, tal como especificamos en los objetivos secundarios para ajustar la indicación de la técnica de localización.

En primer lugar debe considerarse la técnica de localización de dichas lesiones. La mamografía estereotáxica y la ecografía son las técnicas más usadas para la localización de las lesiones no palpables. Merced a estas técnicas se identifica la localización de la lesión por cuadrantes, así como sus características mamográficas (patrón mamográfico y BIRADS), y su tamaño. Esta última característica de la lesión es básica de cara a la planificación del tratamiento posterior ya que nos indicará la posibilidad de optar a un tratamiento quirúrgico conservador (tumorectomía-cuadrantectomía) o bien radical (mastectomía). Así mismo nos indicará si está indicada la técnica de ganglio centinela o si bien hay que optar por la linfadenectomía axilar.

Las técnicas de imagen son básicas para la valoración de la lesión y además constituyen el primer paso en la biopsia y/o tratamiento quirúrgico de las lesiones no palpables.

En la actualidad la mejoría de las técnicas de biopsia percutánea (PAAF, BAG, BAV) ha permitido prácticamente erradicar las biopsias excisionales permitiendo llegar al tratamiento quirúrgico con una mejor filiación de la lesión, lo que permite planteamientos terapéuticos más ajustados. La valoración de la biopsia preoperatoria (entre lesiones infiltrantes o no infiltrantes) y del tamaño de la lesión son los pilares básicos para decidir la terapéutica más adecuada. Las lesiones infiltrantes no diagnosticadas como tales conllevaran segundas intervenciones para estudio

metacrónico de la posible afectación axilar. Lesiones de gran tamaño no valoradas como tales, precisaran reintervenciones por persistencia de afectación mamaria, márgenes quirúrgicos no terapéuticos o necesidad de estudio de la afectación axilar o incluso linfadenectomía.

Para valorar la concordancia del tamaño de las neoplasias extirpadas con el tamaño observado en las pruebas de imagen, se ha estudiado la media del tamaño de la lesión medida en la pieza quirúrgica, el tamaño medio en la mamografía y el tamaño medio en la resonancia. Dichos cálculos no presentan diferencias estadísticamente significativas en el estudio de las medias de los tamaños, lo que lleva a concluir que no existen diferencias entre ambas técnicas. Aun así debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones: de los 64 casos estudiados, la resonancia magnética únicamente se realizó en 20 casos, debido a que al inicio del presente estudio la disponibilidad de acceso a dicha exploración era menor. Ante esta situación, la mamografía continúa propugnándose como la técnica metro patrón para estudio de las microcalcificaciones y para el screening poblacional.

Es sabido que la resonancia magnética <sup>(28)</sup> aporta beneficios en aquellos casos en que las características mamográficas de la mama o de la lesión dificultan la valoración de la extensión de la lesión o el estudio de otras alteraciones. La elevada sensibilidad tanto en la mama afecta como en la contralateral permite descartar casos de multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad. A pesar de estas ventajas respecto a la mamografía diferentes estudio ponen en duda los beneficios de la RMN como técnica de screening poblacional dado su mayor coste económico, su mayor tiempo de realización y sobre todo por su menor especificidad. La suma de alta sensibilidad y baja especificidad sobretodo en el estudio de lesiones de alto grado (como son los carcinomas ductales in situ que tan frecuentemente se relacionan con las microcalcificaciones) da lugar a un sobrediagnóstico de dichas lesiones y a la sobrevaloración del tamaño tumoral sin que se haya demostrado una mejoría en la supervivencia de las pacientes <sup>(25)</sup>, ni un mayor tiempo libre de enfermedad local o metastásica.

Para finalizar, también hemos valorado la concordancia entre el tipo histológico diagnosticado en la biopsia inicial y el tipo histológico observado en la lesión de la pieza quirúrgica ya que, como hemos comentado previamente, la presencia de

infiltración o no, conjuntamente con el tamaño de la lesión, es lo que indica la necesidad o no de estudio de la posible afectación axilar.

El estudio de ambas biopsias demuestra un alto grado de concordancia al valorar la existencia de patrón de enfermedad de tipo infiltrante o no infiltrante, siendo la concordancia estadísticamente significativa ( $p=0.002$ ). En aquellos casos en que la biopsia inicial no era específica se observa que en la valoración de la histología en la pieza quirúrgica definitiva se distribuyen homogéneamente entre lesiones infiltrantes y no infiltrantes, es decir que entre las lesiones infiltrantes y no infiltrantes no hay diferencias en la dificultad diagnóstica. Por lo tanto la biopsia inicial presenta la suficiente concordancia para determinar la decisión de la indicación quirúrgica

Por todo lo expuesto, creemos poder afirmar que la técnica de SNOLL (ROLL + BGC) es una técnica válida para la localización y tratamiento quirúrgico de las lesiones mamarias malignas que debutan como microcalcificaciones. La aplicación de dicha técnica precisa de la mamografía intraoperatoria para confirmación de la exéresis completa de la lesión. Asimismo, planteamos la posibilidad de ampliar sistemáticamente los márgenes de la tumorectomía para disminuir la necesidad de reintervenciones aún a expensas de un incremento en el tejido mamario extirpado.



9.-CONCLUSIONES.

---

---



- La técnica de SNOLL es efectiva en el 100% de los casos cuando se aplica para la detección intraoperatoria de neoplasias de mama que debutan como microcalcificaciones.
- La exéresis de microcalcificaciones y ampliación sistemática de márgenes mediante la técnica de SNOLL consigue la radicalidad quirúrgica en el 76.6% de los casos.
- La tasa de reintervenciones mediante la técnica de SNOLL en la exéresis de microcalcificaciones malignas es del 14%, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en función del patrón mamográfico ni del tipo histológico.
- La técnica de SNOLL es efectiva en el 100% de los casos cuando se aplica para la detección del ganglio centinela en las microcalcificaciones malignas.
- La relación volumen tejido mamario extirpado / volumen de la lesión, al aplicar la técnica de SNOLL en la exéresis de microcalcificaciones malignas, es equiparable a la relación observada al aplicar la técnica de guía metálica.
- En el estudio histológico de las microcalcificaciones malignas, la técnica de BAG permite la diferenciación entre lesiones infiltrantes y no infiltrantes.
- En el análisis radiológico de las microcalcificaciones malignas no se aprecian diferencias significativas al analizar el tamaño de la lesión mediante mamografía o RMN.
- En las microcalcificaciones malignas se observa una estrecha correlación entre el tamaño histológico y el tamaño radiológico de la lesión.



## 9.-BIBLIOGRAFÍA

---

---



1. Breasted JH (1930) The Edwin Smith surgical papyrus. The University of Chicago Press, Chicago, Ill.
2. Virchow R (1863) Cellular pathology. Lippincott, Philadelphia, Pa.
3. Halsted WS (1894) The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. Ann Surg 20 : 497–455
4. Vaquero et al. Supervivencia del cáncer de mama diagnosticado como lesión mamaria no palpable. Cir Esp.2002; 72(1):10-3.
5. Aranowitz, R.A. Unnatural history. Breast Cancer and American Society. Pág. 231-235. Cambridge University Press.
6. Sierra García et al. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la mama. (2006) Grupo Aran Editores.
7. Pala et al. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. Am J Clin Nutr 2009; 90:1-11.
8. LACRUZ UZCAITEGUI factores pronostico de recidiva del cáncer de mama <http://www.tdx.cat/TDX-0626101-100609>
9. Rosen PP. Patología mamaria de Rosen, vol 1, pag 257-277.
10. Bloom H.C.G., Richardson WWW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1409 cases on wich 359 have been followed for 15 years. Br. J. Cancer 1957 Sept; 11(3):359-377

11. Silverstein MJ, The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *The American journal of surgery* 2003; 186 (3):337-343.
12. Breast. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer.
13. *Breast Imaging Reporting and Data System: BI-RADS atlas fourth Edition*. Reston, VA: American College of Radiology, 2003.
14. Lawrence W. Basett. *Imaging of Breast Masses*. *Radiol. Clin North Am* 2000; 38: 669-693.
15. Diagnóstico por la imagen en patología mamaria. Protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo actualizado en 2005.
16. Sigfusson BF, Anderson I, Aspergen K, Clustered breast calcification. *Acta Radiol*, 1983; 24: 273-281
17. Chen H, Bernstein JR, Paige M, Crampton A. Needle localization of non-palpable breast lesions using a wire marker and perforated mammographic grid, *Radiology* 1989; 170: 687-690.
18. Goldberg R, Ferris, Morris. Preoperative localization of nonpalpable breast lesions using a wire marker and perforated mammographic grid. *Radiology* 1983; 146:833-835.
19. Bolmgren J, Jacobson B, Nordenstrom Stereotaxic instrument for needle biopsy of the mamma . *Am J Roetgengol* 129:121-126; july 1977f
20. Kopans, Meyer, Lindfors, Bucchianeri, Breast sonography to guide cyst aspiration yo guide cyst aspiration of occult solid lesions *AJR*,143:489-492 sept 1984

21. Fornage BD, Ross MI, Singletary SE, Paulus DP. Localization of impalpable breast masses: value of sonography in the operating room and scanning of excised specimens. *AJR* 1994;163:569-573
22. Harlow, Krag, Ames, Weaver, Intraoperative Ultrasound localization to guide surgical escisión of nonpalpable breast carcinoma .*J Am Coll Surg*, 1999; 189 (3): 241-246.
23. Paramo, Landeros, McPhee, Mesko. Intraoperative ultrasound-guided escisión of non palpable breast lesions. *The breast Journal*, vol 5, number6, 1999 389-394
24. Noble M, Bruening W, Uhl S, Computer-aided detection mammography for breast cancer screening: systemic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279:881-890.
25. Morrow M. Resonance Imaging in the Breast Cancer Patient: Curb Your Enthusiasm *Journal of Clinical Oncology*, 2000; 26 (3): 352-
26. Kriege M, Brekelmans C, Boetes et al Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351 (5): 427-437
27. Warner E, Messersmith H. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Annals of internal Medicine* 2008; 148 (9): 671-680.
28. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, Irwin L. . Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer

- Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer .JCO 2008; 1:3248-3258;
29. Simon N, Lesnick GJ, Lerer WN, Bachman AL. Roentgenographic localization of small lesions of the breast by the spot method. Surg Gynecol Obstet 1972 ;134: 572-574.
  30. Moss HA, Barter WL, Sullivan JS, Horsley JS. Effect of methylene blue on estrogen-receptor activity. Radiology 1989; 171:105-7.
  31. Svane, G., A stereotaxic technique for preoperative marking of non-palpable breast lesions. Acta Radiol Diagn 1983; 24:145-151.
  32. Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. Carbon localisation of impalpable lesion. Breast 2003;12:264-9
  33. Mazy, S., et al, Repérage au noir de carbone dans les lésions mammaires non palpables (expérience de l'UCL). J Radiol 2001; 82:161-164.
  34. Hall, Frank, Preoperative localization of non-palpable breast lesions. AJR 1979; 132:101-105.
  35. Kopans DB, Swann CA, Preoperative imaging-guided needle placement and localization of clinically occult breast lesions. AJR 1989;152:1-9
  36. Homer. Localization of nonpalpable breast lesions: technical aspects and analysis of 80 cases. AJR 1983; 140: 807-811.

37. Kopans, Meyer. Versatile spring hookwire breast lesion localizer. *AJR* 1982; 138:335-379.
38. Homer MJ. Nonpalpable lesion localization using a curved-end retractable wire. *Radiology* 1985; 157:259-60.
39. Dershaw D. Guided Interventional Breast Techniques. Springer. Pag 31-53
40. Davis et al. Migration of Breast Biopsy localization wire. *AJR* 150:787-788
41. Besic N., Zgajnar J, Hocevar, Renner, Frkovic-Grazio, Snoj, Lindtner. Breast biopsy with wire localization: factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. *Eur Radiol* 2002;12:2684-2689.
42. Gent, Sprenger, and Dowlatshahi. Stereotaxic needle localization and cytological diagnosis of occult breast lesions *Ann Surg*, 1986; 204 (5): 580-584.
43. Zurria S, Galimberti V, Monti S, Luini A. Radioguided localization of occult breast lesions. *Breast* 1998; 7:11-3.
44. Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Paganelli G. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998; 34:204-5.
45. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86:522-5.

46. Paganelli G, Luini A, Veronesi U. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann Oncol* 2002, 13:1839-40.
47. Fraile M, Biopsia del ganglio centinela en pacientes con cancer de mama en estadios iniciales. Tesis Doctoral. [ddd.uab.cat/pub/tesis/2001/tdx-1026101-103033/mfla1de1.txt](http://ddd.uab.cat/pub/tesis/2001/tdx-1026101-103033/mfla1de1.txt)
48. Cortés-Romera M, et al. Localización radioguiada de lesiones ocultas de mama (ROLL) *Rev Esp Med Nucl*, 2005;24(6):374-9
49. Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E et al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Commun* 1999;20: 919-24
50. Rampaul, MB, McMillan FRCS and Evans AJ Intraductal injection of the breast: a potential pitfall of radioisotope occult lesion localization *The British Journal of Radiology* 2003;76: 425–426.
51. Stotter, A. et al., Survival following locoregional recurrence after breast conservation therapy for cancer. *Ann. Surg.* 1990; 212 (2):166-172.
52. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 :1227–1232
53. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–1241.

54. McWhirter R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol* 1948; 21 : 599
55. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM et al .Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy. *Cancer* 2003; 98 : 697–702 .
56. Bloom HJG, Richardson WW, Harries EJ.Natural history of untreated breast cancer (1805–1933). *Br Med J* 1962; 2 :213–221
57. Henderson IC, Canellos EP. Cancer of the breast: the past decade. *N Engl J Med* 1980; 302 : 17–30
58. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312 : 674–681
59. Cancer Research Campaign Working Party. Cancer Research Campaign (King's/Cambridge) trial for early breast cancer. *Lancet II* 1980: 55–60
60. Fisher B. A commentary on the role of the surgeon in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1981; 1 : 17–26
61. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11 : 19–35
62. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ et al .Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European organization for research and treatment of cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 : 1143–1150

63. Patey DH, Dyson WH . The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Br J Cancer 1948; 2 : 7
64. Jamieson JK, Dobson JF. Lectures on the lymphatic system of the stomach. Lancet 1907; 1: 1061-1062.
65. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Hyland Kerr H. Observations on a “centinela node” in cancer of the partid. Cancer. 1960; 13:77-78
66. Cabañas EC, Moseley HS, Morton DL, et al. A relational approach to the surgical Management of melanoma. Am Surg, 1977; 186:481-49
67. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of introperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surh 1992; 127: 392-400
68. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993;2:335-40
69. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994; 220:391-401.
70. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano A. Histopathological validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. Annals of surgery 1997; 226 (3): 271-278
71. Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, Barnadas A, Llatjós M, et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. Ann Oncology. 2000;11:701-5.

72. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, Intradernal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997; 349:1668-9.
73. Bianchi P, Villa G, Buffoni F, Agnese G, Gipponi M, Costa R, et al. Different sites and modes of tracer injections for mapping the sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Tumori*.2000; 86:307-8.
74. Nieweg OE. Lymphatics of the breast and the rationale for different injection techniques. *Ann Surg Oncol*.2001, 8:71-3.
75. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Intratumoral versus intraparenchymal injection techniques for lymphoscintigraphy in breast cancer. *Clin Nucl Med*.2003; 28:371-4.
76. Mariscal A, Balliu E, Solà M, Pérez de Tudela A, Fraile M, Julian JF. Comparación entre la inyección intratumoral y peritumoral del radiotrazador para la localización y biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama no palpable. *Radiología*. 2008;50:309-16
77. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa g, Bagnasco M, Carnavese J, Strauss HW, Paganelli W. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *The journal of nuclear medicine*, 2001; 42(8): 1198-1215.
78. Valdes Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers, Kroon Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *The journal of nuclear medicine*. 2000; 41 (9):1500-6.

79. Ortega, M. et als. Estudio comparativo de las diferentes vías de administración del radiotrazador para la localización del ganglio centinela en el cancer de mama. Rev. Esp Med Nuclear, 2004; 23 (3):153-61.
80. Linehan DC, Hill ADK, Akhurst T et al, Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. Am Surg Oncol 1999; 6:450-4.
81. Mc Masters KM, Wong SL, Martin RC, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. Ann Surg.2001; 233:676-87.
82. Klimberg VS, Rubid IT, Henry R, et al. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. Am Surg, 1999;229:860-4
83. Pelosi Ettore et als. Sentinel Lymph nodes detection in patients with early-stage breast cancer.comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. The journal of nuclear medicine 2004;45:220-225.
84. Van der Ploeg, IMC, Kroon BBR, Antonini N., et als. Axillary and extra-axillary lymph nodes recurrences after a tumor-negative sentinel node biopsy for breast cancer using intralesional tracer administration. Annals of Surgical Oncology 15(4); 1025-1031
85. Monti S, Galimbert V, Trifiro G, De Cicco C, Peradze N, Brenelli F et al, Occult breast lesions localisation plus sentinel node biopsy (SNOLL): experience with 959 patients at the European Institute of Oncology. Ann Surg Oncol 2007, 14:2928-31.

86. Barros A, Cardoso MA, Sheng PY, Costa PA, Pelizon. Radioguided nonpalpable lesion localisation and sentinel lymph node mapping. *Eur J Nucl Med* 2002, 29: 1561-5.
87. Fraile M, Mariscal A, Lorenzo C, Solá M, Julian FJ, Gubern JM, et al. Radioguided occult lesions localization combined with sentinel node biopsy in women with breast cancer. *Cir Esp* 2005; 77: 36-9.
88. Tannis PJ, Deurloo EE, ValdesOlmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE, Bernard AP. Single intralesional tracer dose for radioguided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (10):850-5.
89. Cortes M, Bajén MT, Gil M, Benito E, Moreno A, Gumá A et al. Localización simultanea de neoplasias de mama no palpables y estudio del ganglio centinela (GC) mediante técnicas radioisotópicas. *Rev Esp Med Nucl.* 2005; 24(2):101-6.
90. Armas F, Intra M, Vega V, Isla C, Hernandez MJ. Cirugía radioguiada de lesiones no palpables de mama. *Rev Esp Med Nucl.* 2007; 26 (2):107-22.
91. Mariscal A, Solà M, Pérez de Tudela A, Julian JF, Fraile M, Vizacaya S, Fernández J. Radioguided localization of non-palpable breast cancer lesions. A randomized comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy. *AJR* 2009 ;193 (4) 1001-1009
92. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, Demond S, Thing R, Titterrell C et al. Occult breast lesions: a comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. Wire-guided lumpectomy (WGL). *Breast* 2005; 14:283-5.

93. Thind CR, Desmond S, Harris O, Nadeem R, Chagla LS, Audisio RA.  
Radioguided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a DGH experience. *Clin Radiol* 2005; 60: 681-6.
94. Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S, Hertl K, Scheeiger E, Besic N.  
Radioguided occult lesion localization (ROLL) of the nonpalpable breast lesions. *Neoplasma* 2004; 51:385-9.
95. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Fridland J, Berman C., et al.  
Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of non palpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. *Ann Surg.* 2001; 8:711-5.
96. Medina H, Abarca L, García MN, Ulloa JL, Romero C, Sepúlveda J.  
Radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions: a randomized prospective evaluation. *J Surg Oncol* 2008; 97:108-11
97. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, McMillan RD.  
Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg* 2004; 91 :1575-7
98. Ruvalcaba E, Espejo R, Bautista V, Preciado LM, Capurso M, Serrats JE.  
Control radiológico intraoperatorio de una pieza quirúrgica en lesiones mamarias no palpables. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77 (9):407-18.
99. Groot G, Rees H, Pahwa P, Kanagaratnam S, Kinloch M. Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer:

The significance of a narrow ( $\leq 2$  mm) surgical resection margin. *J Surg Oncol.* 2011; 103 (3): 212-216.

100. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, Querzoli P, Solian G, Ascanelli A, et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localization. *Eur J Nucl Med* 2001, 28: 1589-96
  
101. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.*1997; 349:1864.-
  
102. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998; 339:941-6.
  
103. Trifiró G, Travaini LL, De Cicco C. Sentinel Node Detection and Radioguided Occult Lesion Localization in Breast Cancer 2004 Workshop on the Nuclear Radiology, *Physica Medica*, 9 Vol. XXI, Supplement 1, 2006 of Breast Cancer Rome (Italy) October 22-23, 2004.
  
104. Rosenberg AL, Schwart GF, Freig SA, Patchefasky AS. Clinically occult breast lesions: Localization and significance. *Radiology* 1987; 162: 167-70.



**10. ÍNDICE DE TABLAS**

---

---



Tabla 1. Clasificación de Bloom-Richardson-Scarff.....	30
Tabla 2.Índice de Van Nuys .....	36
Tabla 3.Clasificación del tumor según la clasificación TNM (UICC/AJCC, 2002) <sup>(12)</sup> .	37
Tabla 4. Clasificación preoperatoria del estado ganglionar según la clasificación TNM (UICC/AJCC, 2002) <sup>(12)</sup> .....	38
Tabla 5. Clasificación postoperatoria del estado ganglionar según la clasificación TNM (UICC/AJCC, 2002) <sup>(12)</sup> .....	39
Tabla 6. Clasificación de las metástasis según la clasificación TNM (UICC/AJCC, 2002) (12) .....	41
Tabla 7. Agrupación por estadios (UICC/AJCC, 2002) (12) .....	41
Tabla 8 .....	91
Tabla 9. Estadística descriptiva edad (I).....	119
Tabla 10. Estadística descriptiva edad (II) .....	120
<b>Tabla 11. Estadística descriptiva. Lateralidad de la lesión.</b> .....	122
Tabla 12. Estadística descriptiva. Distribución por cuadrantes.....	123
Tabla 13. Estadística descriptiva. Método de diagnóstico.....	125
Tabla 14. Estadística descriptiva. Método de localización.....	126
Tabla 15. Estadística descriptiva. Patrón mamográfico de diagnóstico .....	127
Tabla 16. Estadística descriptiva. Patrón mamográfico de diagnóstico. Microcalcificaciones aisladas vs Microcalcificaciones asociadas.....	128
Tabla 17. Estadística descriptiva. Tamaño de la lesión en mamografía.....	130
Tabla 18. Estadística descriptiva. Tamaño de la lesión en RMN .....	132
Tabla 19. Estadística descriptiva. Histología de la biopsia .....	134
Tabla 20. Estadística descriptiva. Infiltración VS no infiltración en la biopsia .....	135
Tabla 21. Estadística descriptiva. Afectación de márgenes en placa intraoperatoria...	137
Tabla 22. Estadística descriptiva. Valoración ganglio centinela .....	138
<b>Tabla 23. Estadística descriptiva. Volumen tumorectomía</b> .....	140

Tabla 24. Volumen mamario extirpado en primera intervención.....	142
Tabla 25. Estadística descriptiva. Peso tumorectomía .....	144
Tabla 26. Estadística descriptiva. Tamaño histológico neoplasia .....	146
Tabla 27. Estadística descriptiva. Grado tumoral.....	148
Tabla 28. Estadística descriptiva. Histología de la lesión. ....	150
Tabla 29. Histología en la pieza. Infiltración VS no infiltración. ....	151
Tabla 30. Estadística descriptiva. Estadio tumoral.....	152
Tabla 31. Estadística descriptiva. pTNM .....	153
Tabla 32. Estadística descriptiva. Márgenes libres en tumorectomía.....	154
<b>Tabla 33. Realización de ampliación intraoperatoria y afectación.....</b>	<b>155</b>
<b>Tabla 34. Ampliación en segunda IQ y afectación .....</b>	<b>156</b>
<b>Tabla 35. Estadística descriptiva. Afectación del ganglio centinela .....</b>	<b>157</b>
<b>Tabla 36. Tabla de contingencia Microcalcificaciones aisladas * Márgenes libres en tumorectomía .....</b>	<b>159</b>
Tabla 37. Pruebas de chi-cuadrado. Microcalcificaciones aisladas * Márgenes libres en tumorectomía.....	159
<b>Tabla 38. Tabla de contingencia Infiltración en pieza quirúrgica * Márgenes libres en tumorectomía .....</b>	<b>160</b>
Tabla 39. Pruebas de chi-cuadrado. Tabla de contingencia Infiltración en pieza quirúrgica * Márgenes libres en tumorectomía .....	160
Tabla 40. Tabla de contingencia Márgenes en imagen intraoperatoria * Realización de ampliación intraoperatoria y afectación * Ampliación en segunda IQ y afectación .....	162
Tabla 41. .Tabla de contingencia Infiltración en pieza quirúrgica * Realización de ampliación intraoperatoria y afectación .....	163
Tabla 42. Pruebas de chi-cuadrado. Infiltración en pieza quirúrgica * Realización de ampliación intraoperatoria y afectación .....	163

Tabla 43. Pruebas de chi-cuadrado Microcalcificaciones aisladas * Realización de ampliación intraoperatoria y afectación .....	164
Tabla 44. Tabla 44. Ampliación en segunda IQ y afectación.....	165
Tabla 45. Tabla de contingencia Márgenes libres en tumorectomía * Ampliación en segunda IQ y afectación .....	166
Tabla 46. Tabla de contingencia Márgenes libres en tumorectomía * Realización de ampliación intraoperatoria y afectación * Ampliación en segunda IQ y afectación....	167
Tabla 47. Tabla de contingencia Ampliación en segunda IQ y afectación * Infiltración en pieza quirúrgica.....	168
Tabla 48. Pruebas de chi-cuadrado.....	168
Tabla 49. Tabla de contingencia. Ampliación en segunda IQ y afectación * Microcalcificaciones aisladas .....	169
Tabla 50. Pruebas de chi-cuadrado. Ampliación en segunda IQ y afectación * Microcalcificaciones aislada.....	169
Tabla 51. Volumen mamario total extirpado en primera intervención en función de patrón radiológico (I).....	171
Tabla 52. Volumen mamario total extirpado en primera intervención en función de patrón radiológico (II) T- STUDENT .....	171
Tabla 53 Volumen mamario total extirpado en primera intervención en función de histología .....	172
Tabla 54. Volumen mamario total extirpado en primera intervención en función de histología (II) .....	172
Tabla 55. Tamaño histológico de la neoplasia en función del tipo histológico (I).....	174
Tabla 56. Tamaño histológico de la neoplasia en función del tipo histológico (II) .....	174
Tabla 57. Tamaño histológico de la neoplasia en función del tipo histológico (III)....	175
Tabla 58. Tabla de contingencia Lesion infiltrante en biopsia * Infiltración en pieza quirúrgica.....	177
Tabla 59. Chi-cuadrado. Lesion infiltrante en biopsia * Infiltración en pieza quirúrgica .....	177

Tabla 60. Tamaño por mamografía * Tamaño por RMN (I).....	178
Tabla 61. Tamaño por mamografía * Tamaño por RMN (II) .....	178
Tabla 62. Tamaño por mamografía * Tamaño por RMN (III) .....	179
Tabla 63. Tamaño por mamografía * Tamaño por RMN (IV).....	179
Tabla 64. Tamaño mamografía * Tamaño histología (I).....	180
Tabla 65. Tamaño mamografía * Tamaño histología (II) .....	180
Tabla 66. Tamaño RMN * Tamaño histología (I).....	181
Tabla 67. Tamaño mamografía * Tamaño histología (II) .....	181
Tabla 68. Comparación entre estudios (I).Modificado de Mariscal el at (90).....	183
Tabla 69. Comparación entre estudios (II).Modificado de Mariscal el at (90) .....	184

**11.ÍNDICE DE ILUSTRACIONES**

---

---



Ilustración 1. Boxplot. Edad.....	121
Ilustración 2. Diagrama de barras. Localización por cuadrantes.....	124
Ilustración 3. Diagrama de barras. Método de diagnóstico.....	125
Ilustración 4. Diagrama de barras. Método de localización.....	126
Ilustración 5. Diagrama de barras. Patrón mamográfico de diagnóstico.....	128
Ilustración 6. Diagrama de barras. Microcalcificaciones aisladas vs Microcalcificaciones asociadas a otra alteración.....	129
Ilustración 7. Boxplot. Tamaño de lesión en mamografía.....	131
Ilustración 8. Boxplot. Tamaño de lesión en RMN.....	133
<b>Ilustración 9. Diagrama de barras. Histología de la biopsia.....</b>	<b>136</b>
Ilustración 10. Diagrama de barras Infiltración VS no infiltración en biopsia.....	136
Ilustración 11. Diagrama de barras. Afectación de márgenes en placa intraoperatoria	137
Ilustración 12. Boxplot. Valoración del ganglio centinela.....	139
Ilustración 13. Boxplot. Volumen tumorectomía.....	141
Ilustración 14. Boxplot. Volumen extirpado en primera intervención.....	143
Ilustración 15. Boxplot. Peso tumorectomía.....	145
Ilustración 16. Boxplot. Tamaño histológico de la neoplasia.....	147
Ilustración 17. Diagrama de barras. Grado tumoral.....	148
Ilustración 18. Diagrama de barras. Histología de la lesión.....	150
Ilustración 19. Histología de la pieza quirúrgica. Infiltración Vs no infiltración.....	151
Ilustración 20. Diagrama de barras. Estadio tumoral.....	152
Ilustración 21. Diagrama de barras. pTNM.....	153
Ilustración 22. Diagrama de barras. Márgenes libres en tumorectomía.....	154
Ilustración 23. Realización de ampliación intraoperatoria y afectación.....	155
Ilustración 24. Ampliación en segunda IQ y afectación.....	156



## 12. ABREVIATURAS

---

---



BAG: Biopsia con agua gruesa

BGC: Biopsia de ganglio centinela

CDI: Carcinoma ductal infiltrante

CDIS: Carcinoma ductal in situ

CIM: Carcinoma inflamatorio de la mama

CLInf: Carcinoma lobulillar infiltrante

CLIS: Carcinoma lobulillar in situ

Cps: cuentas por segundos

DS: desviación estandar o desviación típica.

IPVN: índice pronóstico de Van Nuys

GC: ganglio centinela

LNP: Lesión no palpable

PAAF: punción aspiración con aguja fina.

RE: receptores estrogénicos

RMN: resonancia magnética nuclear

ROLL: Radio occult lesion localization. Localización radioguiada de lesiones ocultas

RP: receptores progestagénicos

SNOLL: sentinel node occult lesion localization., Localización de lesión oculta y adenopatía.

TAC: Tomografía axial computerizada

UCE: unión cuadrantes externos

UCint; unión cuadrantes internos

UCext: Unión cuadrantes externos