
**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE
BARCELONA**



TESIS DOCTORAL

**LOCALIZACIÓN PREOPERATORIA
RADIODIRIGIDA DEL CÁNCER DE
MAMA NO PALPABLE COMPARADA
CON LA LOCALIZACIÓN MEDIANTE
GUÍA METÁLICA.**

**ANTONIO MARISCAL MARTÍNEZ
2013**



**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE
BARCELONA**

**LOCALIZACIÓN PREOPERATORIA RADIODIRIGIDA DEL
CÁNCER DE MAMA NO PALPABLE COMPARADA CON LA
LOCALIZACIÓN MEDIANTE GUÍA METÁLICA.**

REALIZADA POR:

Antonio Mariscal Martínez

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

Dr. Jaime Fernández-Llamazares Rodríguez

Dr. Juan Francisco Julián Ibáñez

Dr. Manuel López-Amor

A MIS PADRES

Porque sin vuestro esfuerzo no
estaría aquí

ANA MARIA

Por tu apoyo, amor y
comprensión

ANITA Y CARLA

Por significar tanto para mí

AGRADECIMIENTOS

- Al doctor **Jaume Fernández-Llamazares**, Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestiva y Catedrático de Patología Clínica y Quirúrgica de la UAB, por impulsar las inquietudes investigadoras y su constante apoyo.
- Al doctor **Joan-Francesc Julián**, del Servicio de Cirugía General y Digestiva y Profesor asociado de Cirugía, director de la tesis, por su constante estímulo y apoyo en la elaboración y realización de este trabajo.
- Al doctor **Manel Fraile**, tutor de tesis, Jefe de Servicio de Medicina Nuclear, por su respaldo al proyecto y su implicación constructiva en su realización.
- Al doctor **Darío Casas**, del Servicio de Radiodiagnóstico, por su amistad, por ser mi referente en aspectos científicos, y porque sin su ayuda e insistencia en mi dedicación a la tesis, habría sido imposible llevarla a término.
- A la doctora **Montse Solà**, del Sevicio de Medicina Nuclear, por su gran cualificación profesional y su tiempo dedicado al tratamiento estadístico de los datos.
- Al doctor **Ferrán Fusté Servet**, del Servicio de Ginecología y Obstetricia, por su extraordinaria profesionalidad y su participación activa en el proyecto.
- A las doctoras **Mariona Llatjós** y **Eva Castellà**, del Sevicio de Anatomía Patológica, por su profesionalidad y dedicación que han permitido llevar a cabo la obtención de los datos anatomicopatológicos.
- A la doctora **Sara Vizcaya**, radióloga y amiga, por el día a día en el trabajo compartido que ha facilitado la realización de esta tesis.
- A todos los **compañeros y excompañeros de la Unidad de Patología Mamaria**, con los que he compartido y comparto buenos y malos momentos y que siempre me han mostrado su apoyo para la realización de esta tesis.
- A la **Srta. Geni**, por su gran calidad humana y su continuo apoyo **y a la Srta. Yolanda**, por tener siempre una sonrisa y un gesto amable en momentos delicados.

- A todas las **Técnicos de Radiología**, por su confianza, paciencia y comprensión ante mis continuas exigencias.
- A la doctora **Anna Pérez**, exresidente, por su valiosa contribución en la elaboración del trabajo.
- A todas las **mujeres** con cáncer de mama, sin cuya participación voluntaria y desinteresada en este estudio, no se hubiera podido llevar a cabo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 Conceptos generales del cáncer de mama	11
1.1.1 Epidemiología del cáncer de mama.....	11
1.1.2 Factores de riesgo del cáncer de mama	12
1.1.3 Presentación clínico-radiológica del cáncer de mama	13
1.1.4 Factores pronósticos del cáncer de mama	15
1.1.5 Estadificación TNM	17
1.2 Concepto de localización preoperatoria en el cáncer de mama no palpable	26
1.3 Metodología desarrollada para la localización preoperatoria	28
1.3.1 Localización mediante guía metálica	28
1.3.2 Localización mediante colorantes	32
1.4 Localización radiodirigida del ganglio centinela en cáncer de mama	33
1.4.1 Concepto de ganglio centinela	33
1.4.2 Metodología desarrollada.....	34
1.4.2.1 Colorantes y radiotrazadores isotópicos.....	34
1.4.2.2 Vías de administración del trazador	35
1.4.2.3 Linfogammagrafía quirúrgica.....	36
1.4.2.4 Rastreo linfático intraoperatorio.....	36
1.4.2.5 Análisis histopatológico	37
1.4.2.6 Radioprotección	38
1.4.2.7 Estudio ecográfico axilar preoperatorio	38
1.4.2.8 Experiencia del equipo	39
1.4.3 Validación y resultados de la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama.....	40
1.4.4 Indicaciones de la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama	42
1.5 Localización radiodirigida de la lesión no palpable de mama.....	45
1.5.1 Desarrollo técnico de la localización radiodirigida	45
1.5.2 Experiencia de la localización radiodirigida comparativamente con la localización mediante guía metálica.....	47
1.5.3 Ventajas de la localización radiodirigida	48
1.6 Implementación de la localización radiodirigida del cáncer de mama no palpable en nuestro medio.....	48
2. ESTUDIO PILOTO	51
2.1 Hipótesis del estudio piloto	51
2.2 Objetivo del estudio piloto.....	51
2.3 Población y métodos del estudio piloto.....	52
2.3.1 Población muestral. Criterios de inclusión y exclusión.....	52
2.3.2 Vía de administración del trazador	52
2.3.3 Linfogammagrafía preoperatoria	54
2.3.4 Procedimiento quirúrgico e intraoperatorio	54
2.3.5 Análisis estadístico.....	55

2.4 Resultados del estudio piloto	55
2.5 Discusión del estudio piloto	60
2.6 Conclusión del estudio piloto	63
3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.....	65
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	67
5. OBJETIVOS	69
5.1 Objetivo principal	69
5.2 Objetivos secundarios	69
6. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	71
6.1 Población del estudio.....	71
6.1.1 Criterios de inclusión	71
6.1.2 Criterios de exclusión.....	72
6.1.3 Consideraciones éticas	72
6.2 Métodos.....	72
6.2.1 Procedimiento general	72
6.2.2 Recogida de datos	73
6.2.2.1 Datos clínicos y radiológicos	73
6.2.2.2 Datos quirúrgicos	74
6.2.2.3 Datos anatomo-patológicos	75
6.2.3 Técnicas de localización utilizadas	76
6.2.3.1 Técnica de localización radiodirigida (Técnica ROLL)	76
Material utilizado.....	76
Procedimiento preoperatorio	77
Procedimiento quirúrgico	80
6.2.3.2 Técnica de localización mediante Guía metálica	81
Material utilizado.....	81
Procedimiento preoperatorio	81
Procedimiento quirúrgico	82
6.2.3.3 Valoración de la técnica de localización por la paciente	82
6.2.4 Análisis estadístico	83
6.2.4.1 Estadística descriptiva	83
Para variables cuantitativas	83
Para variables cualitativas	84
Estadística inferencial.....	84
6.2.4.2 Hardware y software	84
7. RESULTADOS	86
7.1 Resultados clínicos y radiológicos	86
7.2 Resultados quirúrgicos	97
7.3 Resultados histológicos	103
8. APLICABILIDAD DE LA TÉCNICA.....	116

9. DISCUSIÓN.....	118
10. CONCLUSIONES.....	136
11. INDICE DE TABLAS.....	139
12. ÍNDICE DE FIGURAS.....	142
13. INDICE DE ABREVIATURAS.....	144
14. APÉNDICES.....	146
15. BIBLIOGRAFIA.....	152

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) constituye la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. La extensión de los programas poblacionales de detección precoz del CM mediante mamografía, y el concomitante incremento del número de biopsias percutáneas guiadas por técnicas de imagen, ha motivado un aumento del número de cánceres clínicamente ocultos.

1.1 Conceptos generales del cáncer de mama

El CM se ha ido perfilando con los años como un problema de salud prioritario a nivel mundial, debido a su elevada incidencia y a su alta tasa de mortalidad entre las mujeres.

1.1.1 Epidemiología del cáncer de mama

El CM de mama es el tumor más frecuente en la mujer del mundo occidental y, en particular, en los países desarrollados. Se estima que 1 de cada 10 mujeres europeas desarrollará CM a lo largo de su vida y en la Unión Europea la probabilidad de desarrollar un CM antes de los 75 años es del 8%. En España, la tasa de incidencia estimada ajustada por edad para el año 2006 era de 94 por 100.000, una de las más bajas de la Unión Europea y, al igual que en otros países occidentales, ha sufrido un considerable aumento entre las décadas del 70 al 90¹. En Cataluña, en el año 2002, la tasa bruta de incidencia fue de 116,5/100.000 mujeres y la tasa ajustada por edad de población estándar mundial fue de 70,9/100.000 mujeres. En España la mortalidad por CM experimentó un incremento hasta el periodo 1991-1992, seguido de una disminución hasta la actualidad, a un ritmo del 2% anual. La tasa ajustada de mortalidad pasó de 17,8 casos/100.000 mujeres en 1985 a 18,8 en 1995, y disminuyó hasta 15,3 casos/100.000 mujeres en 2002. Este descenso se observa en todos los grupos de edad, aunque en el grupo de mujeres menores de 50 años, se detecta antes y es superior en magnitud. Sin duda, un factor determinante en esta mejora han sido los nuevos tratamientos adyuvantes tras la cirugía en tumores primarios. También se ha notificado un descenso significativo de la mortalidad en las mujeres de 50-69

años (alrededor del 3%) y menos marcado en las mayores de 69 años. En España, los programas de cribado poblacionales para mujeres entre 50 y 69 años fueron implementados en todo el territorio español durante los años 90. El menor descenso, ya mencionado, en mujeres mayores de 69 años, puede estar reflejando ya no una menor reducción de la mortalidad en este grupo, sino una mayor supervivencia de los grupos de edad más jóvenes^{2,3}.

Los programas de detección precoz del CM, junto con los avances diagnósticos y terapéuticos, se han traducido en un incremento de la supervivencia, que se sitúa por encima del 80% a los cinco años del diagnóstico^{4,5,6,7}.

1.1.2 Factores de riesgo del cáncer de mama

Los factores de riesgo más importantes asociados con el CM no son modificables y están relacionados con el sexo, la edad, antecedentes personales o familiares de CM y factores hormonales y reproductivos. El sexo y la edad son los factores principales, ya que el 99% de CM ocurren en la mujer y el 75% en mujeres mayores de 50 años. La historia familiar en primer grado de CM u ovario y la hiperplasia ductal atípica, u otras lesiones de riesgo histológicamente comprobadas, constituyen otros factores de alto riesgo. Se calcula que entre un 15-20% de los nuevos casos de CM presentarán agregación familiar y entre un 5-10% pueden estar relacionados con la predisposición genética (BRCA1 y BRCA2). El descubrimiento de genes relacionados con el CM ha permitido identificar aquellas pacientes portadoras de una predisposición hereditaria al cáncer, individualizar su riesgo, promover conductas de prevención y hacer un cribado individualizado con el fin de conseguir una detección precoz^{8,9}.

Otros factores de riesgo de menor peso están relacionados con la menarquia, la menopausia o la terapia hormonal sustitutiva. La menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad, la primera gestación a término tardía, después de los 30 años, una lactancia pobre y la hormonoterapia sustitutiva, son factores vinculados a la exposición más prolongada de las células mamarias a los efectos estimuladores de los estrógenos y progestágenos.

Existen otros factores que se han relacionado con el CM que tienen una influencia menor, como la obesidad, la dieta rica en grasas, el consumo de alcohol, la exposición a sustancias químicas similares a los estrógenos (pesticidas, ciertos productos industriales, etc) o exposición previa a una radiación intensa (especialmente durante la infancia).

1.1.3 Presentación clínico-radiológica del cáncer de mama

Debido a la extensión de los programas poblacionales de detección precoz del CM mediante mamografía (MX), se ha incrementado en la actualidad el número de lesiones mamarias no palpables detectadas. Con menor frecuencia el CM se manifiesta con semiología clínica. Los síntomas y signos más frecuentes son la presencia de un nódulo palpable, alteraciones del complejo areola-pezón (umbilicación del pezón de nueva aparición, eczema que no responde a los tratamientos tópicos habituales), signos cutáneos de sospecha (cambios en la coloración o textura de la piel de la mama o pezón, retracciones cutáneas) y secreción espontánea uniorificial por el pezón.

La técnica de imagen por la que iniciar el estudio diagnóstico se indicará en función de la edad de la paciente y los antecedentes familiares de CM:

- En pacientes >35 años o entre 30-35 años, con antecedentes familiares de CM, se iniciará el estudio con MX. La Ecografía se realizará en función de los hallazgos mamográficos y cuando la lesión no se identifique en la MX.
- En pacientes <30 años o entre 30-35 años, sin antecedentes familiares de CM, la Ecografía será la técnica diagnóstica inicial. La MX únicamente se realizará si los hallazgos en la ecografía son de sospecha o no se identifique la lesión ecográficamente.

La MX constituye la principal prueba diagnóstica en el estudio de patología mamaria. La terminología utilizada para la descripción de los hallazgos mamográficos se basa en el léxico establecido por la ACR (American College of Radiology), que estableció a su vez un Sistema de Informes y Registro de Datos de Imagen de Mama, el BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Date System), con el objetivo de estandarizar la terminología de los informes mamográficos¹⁰. La lesión mamaria se clasifica en 6 categorías, en función del grado de sospecha de la lesión y se indican las recomendaciones de su manejo clínico (Tabla 1).

Tabla 1. Categorías BI-RADS

Categoría BI-RADS Mamografía*	Evaluación	Recomendación Manejo Clínico
Categoría 0	Evaluación incompleta	Necesidad de revisar estudios previos y/o completar con estudios de imagen adicionales
Categoría 1	Negativa	Continuar con el cribado de rutina
Categoría 2	Hallazgos benignos	Continuar con el cribado de rutina
Categoría 3	Hallazgos probablemente benignos. VPP 0-2%	Seguimiento a corto plazo con mamografía a los 6 meses, después cada 6 a 12 meses por 1 a 2 años
Categoría 4** 4A 4B 4C	Anomalía sospechosa Baja sospecha. VPP 3-10% Sospecha intermedia. VPP 11-30% Sospecha moderada. VPP 31-85%	Realizar biopsia, preferiblemente punción biopsia
5	Altamente sospechoso de malignidad; una acción apropiada debería ser tomada .VPP >95%	Biopsia y tratamiento, según necesidad.
6	Malignidad ya conocida y confirmada por biopsia, pendiente tratamiento	Asegurar que el tratamiento sea completado

(Notas: *las categorías de evaluación también se emplean con la Ecografía y con la Resonancia Magnética (RM). **Las subcategorías 4 son opcionales en los exámenes mamográficos). VPP: Valor Predictivo Positivo

El manejo diagnóstico ante la sospecha de CM precisa de la integración de los datos aportados por la clínica, por las técnicas de imagen, fundamentalmente las exploraciones básicas (MX y Ecografía) y el resultado cito-histológico obtenido con las diferentes técnicas intervencionistas percutáneas. Existe evidencia científica que en lesiones palpables estas tres valoraciones (“triple test”), permiten en conjunto una elevada precisión diagnóstica cuando los resultados son concordantes (99%)¹¹. La sospecha clínica vendrá determinada por la edad de la paciente, las características clínicas y las características radiológicas. El grado de sospecha de una lesión no palpable se evaluará según las directrices del BI-RADS. El estudio citológico mediante

la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) permite obtener un diagnóstico de seguridad rápido, aunque no permite discernir entre carcinoma *in situ* y carcinoma infiltrante. Otros parámetros que pueden ser obtenidos mediante PAAF son: el grado nuclear, los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, y la proliferación celular (Ki 67). La biopsia con aguja gruesa (BAG) de corte tipo tru-cut y la biopsia asistida por vacío (BAV) permiten un diagnóstico histológico, así como la valoración de la infiltración tumoral del estroma, los receptores hormonales, la proliferación nuclear y factores moleculares como la sobreexpresión y amplificación de Her-2 y la sobreexpresión de Bcl-2.

1.1.4 Factores pronósticos del cáncer 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. Es bien conocido el impacto que tienen los distintos factores pronósticos en la supervivencia del CM, siendo importante su identificación con vistas a elaborar la estrategia terapéutica más adecuada¹².

Entre los factores pronósticos relacionados con las características del tumor destacan la afectación axilar, el tamaño tumoral, el tipo y grado histológico y la expresión de receptores hormonales (RH). Otros biomarcadores tumorales establecidos son la sobreexpresión del c-erbB-2, el estado del p53, la evidencia histológica de invasión vascular y los parámetros cuantitativos de angiogénesis.

La afectación ganglionar axilar constituye el factor pronóstico más importante, tanto para la supervivencia global como para la supervivencia libre de enfermedad¹³. El 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos recidivarán a los 10 años, mientras que en los pacientes con ganglios axilares negativos, el porcentaje de recidivas se reduce a un 20-30%. El mayor número de ganglios afectos y la afectación extracapsular de las adenopatías conlleva un peor pronóstico y una mayor tasa de recidiva.

El 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 tumoral¹⁴.

El grado histológico también es reconocido como un factor pronóstico clásico. La utilidad del grado histológico como un indicador de la agresividad tumoral ha ganado

aceptación progresivamente, al tiempo que han estado disponibles técnicas específicas y consistentes para su determinación con resultados reproducibles. Las recomendaciones del ACP (College of American Pathologist) para estandarizar la información sobre el grado histológico señalan que todos los CM, excepto el carcinoma medular, deben ser clasificados con un grado histológico y que el sistema utilizado debe ser especificado en el informe, aconsejándose el grado histológico combinado de Nottingham (modificación de Elston-Ellis del sistema de Scarff-Bloom-Richardson)¹⁵. Se evalúa la estructura tisular con o sin ductos, el grado de diferenciación nuclear y el índice mitótico y se clasifica los tumores como bien diferenciados (supervivencia a 10 años del 85%), moderadamente diferenciados o pobemente diferenciados (supervivencia a 10 años del 45%). En cuanto al tipo histológico la mayoría de los cánceres son ductales, representando aproximadamente 80% del total, 10% lobulares, 5% medulares y el 5% restante integrado por tumores bien diferenciados (tubulares, papilares, coloides, adenoide quísticos) con mejor pronóstico, con una tasa de supervivencia a los 10 años de más del 80%.

La importancia de la expresión de los receptores hormonales radica en que el CM es un tumor hormonodependiente, sobre todo en la mujer posmenopáusica. Se ha visto una supervivencia más prolongada en pacientes con tumores con receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) positivos que en tumores con receptores hormonales negativos. La expresión de RH, además de factor pronóstico, es el ejemplo más claro de factor predictivo, ya que supone una alta tasa de respuesta a la terapia hormonal antiestrogénica. La invasión linfovascular intratumoral y el compromiso perineural son factores pronósticos de menor importancia. Otros indicadores con valor pronóstico son la sobreexpresión tumoral de HER-2-neu (asociada a un peor pronóstico), la mutación del gen p53, expresión del receptor de grupos diferentes de factor de crecimiento epidérmico, la catepsina D, y la presencia de micrometástasis en médula ósea.

En la actualidad el desarrollo de la expresión genética mediante técnica de microarrays de ADNc ha permitido establecer una clasificación molecular del CM que conlleva implicaciones pronósticas y terapéuticas. El CM se divide en subgrupos en función de la presencia de expresión genética del receptor estrogénico (subtipo luminal, her 2 y basal), con diferencias en cuanto a su pronóstico y con distintas probabilidades de respuesta a los distintos tratamientos. La clasificación molecular puede ser más importante que la histopatológica como factor predictivo de la

respuesta al tratamiento. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia, con reducción de la toxicidad y de los costes¹⁶.

1.1.5 Estadificación TNM

La estadificación del CM constituye un indicador importante del manejo clínico de la enfermedad, permite establecer un pronóstico más preciso del curso del tumor y es un factor clave en la prueba de nuevos abordajes al tratamiento y en la selección de las opciones terapéuticas disponibles. La estadificación del CM reconoce tres niveles generales de afectación tumoral categorizados por su crecimiento:

- Dentro de la mama (local)
- La presencia y características del tumor en los ganglios linfáticos axilares (regional)
- El estado del resto de los órganos del cuerpo en términos de diseminación metastásica (a distancia).

Hay dos sistemas principales de estadificación que tienen definiciones muy similares. El AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la Union for International Cancer Control (UICC) utilizan el sistema de clasificación TNM para definir los estadios. El tamaño y la detección del tumor determina la T, el estado de los ganglios linfáticos establece la N y la presencia o ausencia de metástasis determina la M¹⁷. 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 los datos patológicos del tumor y el estado de las adenopatías (Tablas 2, 3 y 4).

Tabla 2. Clasificación TNM (AJCC, 2010). Tamaño tumoral

CLASIFICACIÓN TNM CÁNCER DE MAMA
(T y pT: Tamaño tumoral clínico y patológico)
Tx: Tumor primario no determinable.
T0: Tumor primario no evidente.
Tis: Carcinoma in situ.
Tis (CDIS): Carcinoma intraductal.
Tis (CLIS): Carcinoma lobulillar in situ.
Tisb (Paget): Enfermedad de Paget sin tumor in situ (CDIS y/o CLIS) y/o infiltrante asociado.
T1: Tumor ≤ 2 cm. <ul style="list-style-type: none">· T1mic: Microinvasión ≤ 0,1 cm.· T1a: > 0,1 cm y ≤ 0,5 cm.· T1b: > 0,5 y ≤ 1 cm.· T1c: > 1 y ≤ 2 cm.
T2: > 2 cm y ≤ 5 cm.
T3: > 5 cm.
T4: Tumor de cualquier medida con extensión a pared torácica o piel. <ul style="list-style-type: none">· T4a: Extensión a pared torácica.· T4b: Edema (incluye piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos dérmicos satélites en la misma mama.· T4c: Ambos (T4a y T4b).· T4d: Carcinoma inflamatorio.

Tabla 3. Clasificación TNM (AJCC, 2010). Estado ganglionar

CLASIFICACIÓN TNM CÁNCER DE MAMA	
(N: Estadiaje ganglionar)	
TNM CLÍNICO	TNM PATOLÓGICO
Nx: No determinables (p.e. extirpación previa)	pNx: No determinable (p.e extirpación previa o no extirpados para estudio anatopatológico)
N0: Ausencia de ganglios metastásicos	pN0: Ausencia de ganglios metastásicos en estudio histológico
N1: Metástasis en ganglios axilares homolaterales móviles (niveles I y II)	pN0(i-): Histología e IHQ negativas
N2:	pN0(i+): Infiltración por células malignas en depósitos ≤ 0,2 mm, en estudio histológico o IHQ incluyendo células tumorales aisladas
<ul style="list-style-type: none"> - N2a: Metástasis en ganglios axilares homolaterales (fijos entre si o a otras estructuras) - N2b: Metástasis en ganglios de arteria mamaria interna homolateral, solo clínicamente evidentes, sin metástasis axilares clínicas 	<ul style="list-style-type: none"> - pNo(mol-): Histología y estudios moleculares negativos
N3:	pN=(mol+): Histología o IHQ negativa, con estudios moleculares positivos
<ul style="list-style-type: none"> - N3a: Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales - N3b: Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna y axial, ambos homolaterales y clínicamente evidentes - N3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales 	<ul style="list-style-type: none"> - pN1mi: Micrometástasis > 0,2 mm - ≤ 2 mm y/o > 200 células (en ningún caso > 2 mm) - pN1a: 1 a 3 ganglios axilares, al menos 1 metástasis > 2 mm - pN1b: Ganglios mamarios internos con micro o macrometástasis detectadas mediante biopsia selectiva del ganglio centinela, no clínicamente evidentes - pN1c: Ambos (pN1a y pN1b)
	pN2:
	<ul style="list-style-type: none"> - pN2a: 4 a 9 ganglios axilares (al menos un depósito > 2 mm) - pN2b: Metástasis histológicas en ganglios mamarios internos clínicamente evidente, en ausencia de metástasis axilares
	pN3:
	<ul style="list-style-type: none"> - pN3a: ≥ 10 ganglios axilares (al menos un depósito > 2 mm) o en ganglios infraclaviculares (nivel III axilar) - pN3b: Metástasis histológicas en ganglios mamarios internos homolaterales clínicos y al menos 1 axilar, o > 3 axilares y metástasis macro o microscópicas en mamaria interna en biopsia selectiva del ganglio centinela (no clínicamente evidentes) - pN3c: Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales

Tabla 4. Clasificación TNM (AJCC, 2010). Metástasis

CLASIFICACIÓN TNM CÁNCER DE MAMA (M: Metástasis)	
TNM CLÍNICO	TNM PATOLÓGICO
<p>M0: No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia.</p> <p>cM0(i+): No evidencia clínica o radiológica de metástasis, pero presencia de depósitos tumorales detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido linfoide no regional ≤ 0,2 mm, en ausencia de signos o síntomas de metástasis.</p> <p>M1: Metástasis a distancia diagnosticadas por signos clínicos clásicos y técnicas de imagen, y/o confirmación histológica mayor de 0,2 mm.</p>	<p>M1: Metástasis a distancia diagnosticadas por signos clínicos clásicos y técnicas de imagen, y/o confirmación histológica mayor de 0,2 mm.</p>

Las varias combinaciones de las subcategorías de T, N, y M definen cinco estadios que son designados como 0, I, II, III, y IV, con sus subgrupos (IA y IB, IIA y IIB, IIIA, IIIB y IIIC), en orden ascendente de gravedad, y es conocido como el sistema TNM de estadificación (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación TNM de estadificación (AJCC, 2010).

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

El estado de los ganglios linfáticos axilares es considerado el factor pronóstico principal y el indicador más fiable de la necesidad de tratamiento adyuvante (quimioterapia o terapia hormonal) en pacientes con CM (Tabla 3). Debido a la importancia del estatus axilar, se han utilizado diferentes técnicas para su evaluación

prequirúrgica, incluyendo la ecografía, TAC, RM y técnicas de Medicina Nuclear. Hasta hace pocos años el estadiaje preoperatorio se basaba solamente en la palpación. Tanto el examen clínico como la MX han demostrado una baja sensibilidad en la detección de metástasis en ganglios axilares (aproximadamente un 34% y 40% respectivamente). La ecografía es la técnica diagnóstica más útil para la valoración de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con alta sospecha de CM. Para su aplicación es importante conocer el drenaje linfático normal de la mama y las características ecográficas de normalidad y sospecha de los ganglios. Se han valorado muchos parámetros en la ecografía para determinar la afectación metastásica, con estudios que han valorado in vitro los hallazgos morfológicos de la cortical de los ganglios axilares metastásicos^{18,19}. Los criterios ecográficos considerados de normalidad y de sospecha quedan reflejados en la Tabla 6.

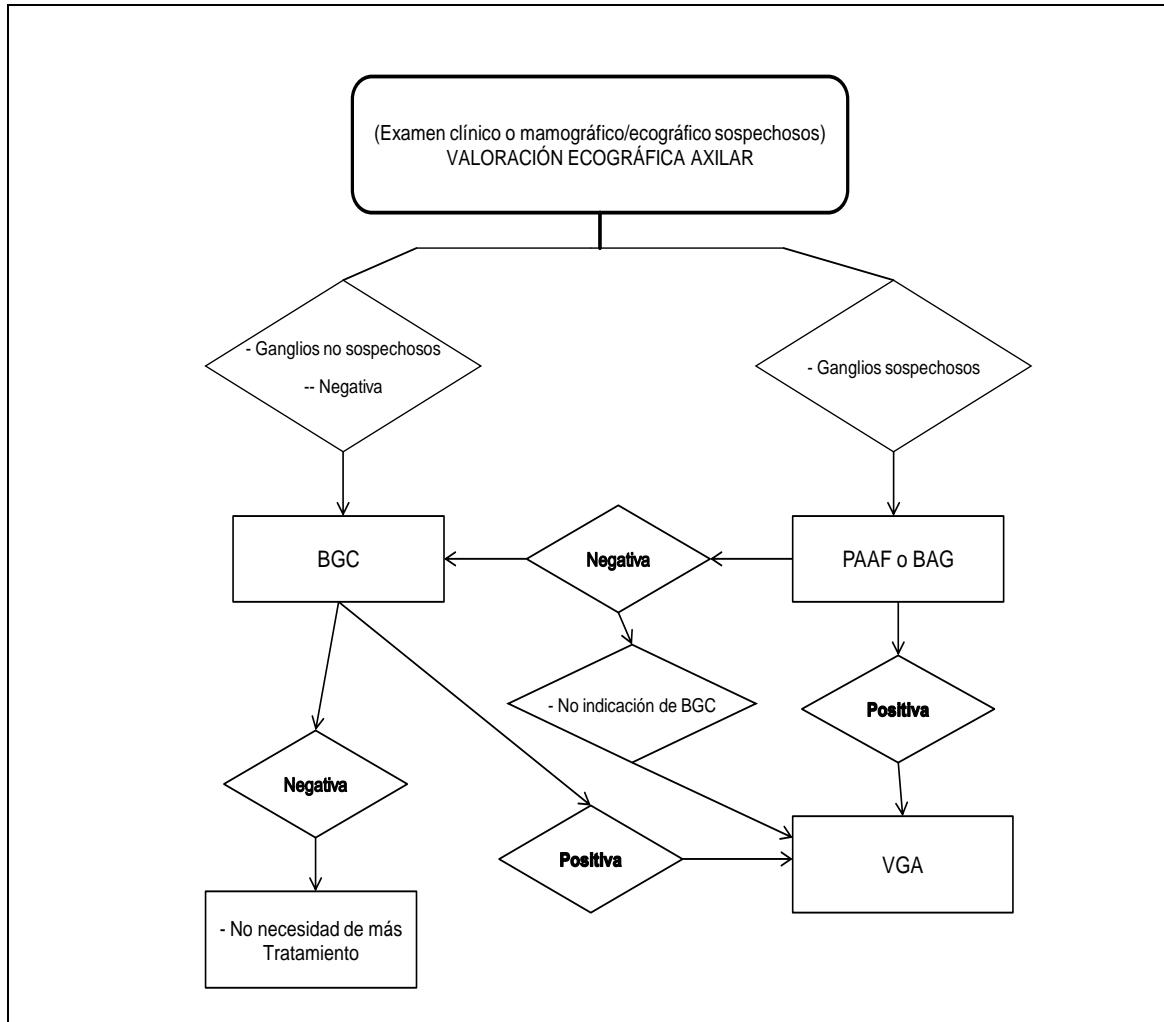
Tabla 6. Apariencia ecográfica de los ganglios linfáticos axilares

NORMAL	ANORMAL
<ul style="list-style-type: none">Forma ovalada. L/T ≥ 2	<ul style="list-style-type: none">Forma redondeada. L/T <2
<ul style="list-style-type: none">Hilio graso ecogénico central. H/L ≥ 50%	<ul style="list-style-type: none">Ausencia o estrechamiento irregular del hilio graso central. H/L < 50%
<ul style="list-style-type: none">Cortex hipoeucogénico periférico fino y homogéneo	<ul style="list-style-type: none">Engrosamiento cortical difuso > 3 mmEngrosamiento cortical focal o nodularEngrosamiento cortical multilobulado
<ul style="list-style-type: none">Tamaño hasta 2 cm	<ul style="list-style-type: none">Tamaño > 2 cm
<ul style="list-style-type: none">Eco doppler color: vascularización hilar central	<ul style="list-style-type: none">Eco doppler color: ausencia vascularización hilar y realce vascularización cortical

Diámetro longitudinal y el transverso (L/T). Diámetro del hilio y el diámetro longitudinal del ganglio (H/L)

No basta con la sospecha radiológica, siendo obligada la confirmación anatomopatológica mediante PAAF guiada por ecografía de los ganglios con criterios ecográficos de sospecha²⁰. Si bien la PAAF suele bastar para confirmar la sospecha de afectación metastásica, algunos centros utilizan la BAG de la adenopatía sospechosa²¹. Cuando se combina con el estudio citológico o histológico mediante PAAF o BAG de los ganglios sospechosos su especificidad alcanza valores del 100%. Los diferentes estudios muestran resultados variables con sensibilidades de la PAAF axilar guiada por ecografía del 36 al 93% y especificidades del 88 al 100% y para la BAG axilar sensibilidades del 42 al 95% y especificidades del 95% al 100%^{20,21,22,23,24,25,26,27}. A pesar de esta moderada sensibilidad, en la actualidad el estudio ecográfico axilar preoperatorio en pacientes con CM candidatas a biopsia del ganglio centinela (BGC) ha cobrado un gran protagonismo. La posibilidad de detectar algunas de estas metástasis y poder reducir el número de falsos negativos de la BGC ha hecho recobrar el interés en su uso. Obviamente en pacientes con ganglios linfáticos altamente sospechosos en el estudio ecográfico axilar y PAAF/BAG positiva, pueden ser sometidas directamente al vaciamiento ganglionar axilar (VGA), reduciendo el número de BGC, ahorrando recursos financieros y tiempo. En los casos en los que el examen ecográfico axilar no muestre ganglios linfáticos o muestre ganglios no sospechosos, se realiza BGC^{20,21}. La exclusión de la técnica de BGC por la ecografía axilar y citología oscila según las series entre un 8-26%^{20,22,23}. Con la BAG se han informado reducciones de la BGC del 33 %²⁷. En la figura 1 se muestra el algoritmo de la valoración ecográfica axilar.

Figura 1. Algoritmo valoración ecográfica y manejo ganglios axilares en CM



Las indicaciones clínicas de la BGC en el CM se han ido pactando y perfilando a lo largo de los años en distintas reuniones de consenso y en guías clínicas. En la Tabla 7 se indican las recomendaciones propuestas por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicadas en 2005²⁸.

Tabla 7. Recomendaciones y niveles de evidencia de la BGC. ASCO 2005

Circunstancia clínica	Recomendación de BGC	Nivel de evidencia
Tumores T1 o T2	Aceptable	Bueno
Tumores T3 o T4	No recomendado	Insuficiente
Tumores multicéntricos	Aceptable	Limitado
Cáncer mama inflamatorio	No recomendado	Insuficiente
CDIS con mastectomía	Aceptable	Limitado
CDIS sin mastectomía	No recomendado excepto: CDIS>5cm o sospecha de microinfiltración	Insuficiente
Ganglios axilares palpables sospechosos	No recomendado	Bueno
Edad avanzada	Aceptable	Limitado
Obesidad	Aceptable	Limitado
Cáncer mama hombre	Aceptable	Limitado
Embarazo	No recomendado	Insuficiente
Evaluación ganglios mamaria interna	Aceptable	Limitado
Biopsia excisional mama previa	Aceptable	Limitado
Cirugía axilar previa	No recomendado	Limitado
Cirugía mama no oncológica previa(mamoplastia reducción, aumento,reconstrucción,etc)	No recomendado	Insuficiente
Tras TTO neoadyuvante	No recomendado	Insuficiente
Previo TTO neoadyuvante	Aceptable	Limitado

Existen no obstante controversias en determinadas situaciones clínicas que plantean algunos interrogantes y que son motivo de discusión en reuniones de consenso. Una de las cuestiones más debatidas en la actualidad, es si se debe recomendar el tratamiento quirúrgico o sistémico tras el hallazgo de micrometástasis en el GC, definidas éstas como grupos de células tumorales de 0,2-2 mm y clasificadas como pN1(mi) en la última clasificación TNM del cáncer de mama^{29,30}.

1.2 Concepto de localización preoperatoria del cáncer de mama no palpable

En los últimos años se han producido avances significativos en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico del CM. En el terreno diagnóstico, las mejoras en las técnicas diagnósticas (MX, ecografía y RM) y la extensión de los programas poblacionales de detección precoz del CM de alta calidad mediante MX, han propiciado un incremento significativo del número de lesiones mamarias no palpables (LMNP) detectado. Paralelamente se han ido desarrollando técnicas de biopsia percutánea guiadas por técnicas de imagen, que han permitido obtener un diagnóstico histológico preciso de las lesiones no palpables sospechosas detectadas por las pruebas de imagen. Todo ello ha motivado un aumento del número de casos detectados y diagnosticados de CM no invasivos, clínicamente no palpables, lo que ha influido de una forma determinante en la reducción de la mortalidad a causa de esta enfermedad³¹. Aproximadamente un 25-35% de los CM diagnosticados son no palpables^{32,33}. Estudios realizados muestran que un 15 al 25% de los CM detectados en la actualidad corresponden a carcinomas *in situ*^{34,35,36}. En el terreno del tratamiento, la detección de cánceres en estadios más precoces ha supuesto una reducción del número de casos con afectación ganglionar axilar. La BGC ha sido validada y aceptada ampliamente como una alternativa al VGA convencional, constituyendo en la actualidad una técnica estándar en el tratamiento quirúrgico del CM en estadios iniciales. Esta técnica ha permitido obtener una marcada disminución de la morbilidad postquirúrgica, evitándose disecciones ganglionares axilares innecesarias, y una mayor eficacia en la estadificación ganglionar^{37,38,39,40,41,42,43}.

Una de las claves para el éxito en el manejo de las LMNP es su correcta localización, que constituye un prerequisito para la correcta biopsia quirúrgica. Una exacta localización preoperatoria de estas lesiones mamarias clínicamente ocultas es

esencial no solo porque permite asegurar una extirpación quirúrgica de la misma, sino que también se consigue un resultado estético y mínima morbilidad. La localización radiológica preoperatoria de las LMNP ha sido y es esencial para una correcta exéresis quirúrgica de la lesión mamaria.

Como técnica, la localización prequirúrgica de LMNP ha presentado una evolución constante, desde su aplicación inicial meramente diagnóstica, hasta su aplicación terapéutica actual, ligada a la cirugía conservadora de la mama. Inicialmente la localización o marcaje preoperatorio de las LMNP constituía la técnica de elección para el diagnóstico de todas las lesiones detectadas por MX⁴⁴. Sin embargo, la elevada proporción de lesiones benignas sometidas a biopsia quirúrgica, han potenciado el desarrollo de procedimientos diagnósticos menos invasivos y costosos. La introducción y desarrollo de las técnicas intervencionistas percutáneas, como la PAAF, la BAG y la BAV, han supuesto una alternativa a la cirugía tradicional en el diagnóstico de las LMNP. Estas permiten realizar un diagnóstico preoperatorio de la mayoría de lesiones sospechosas no palpables, evitándose exéresis quirúrgicas innecesarias en patología benigna y permitiendo programar y planificar mejor la cirugía de los cánceres mamarios, donde participe la paciente y un equipo multidisciplinar^{45,46}. Dependiendo del tipo de lesión y la rentabilidad de la técnica intervencionista se utilizará una u otra. Destaca la biopsia con aguja gruesa con pistola de corte automática, que durante las dos últimas décadas se ha convertido en una alternativa popular a la cirugía abierta y ha ayudado a reducir el número de biopsias quirúrgicas de mama con localización preoperatoria⁴⁷. La BAG ha demostrado ser la técnica de elección en los nódulos siendo la más rentable y coste-eficiente, con una sensibilidad del 95%⁴⁸. La BAV, introducida más recientemente, se considera la técnica de elección en lesiones histológicas más complejas como las microcalcificaciones y distorsiones de la arquitectura^{49,50}. Debemos no obstante realizar una correlación radiopatológica, como base para la toma de decisiones, y conocer las limitaciones intrínsecas que afectan en mayor o menor medida a todas las técnicas intervencionistas y que obligan a la confirmación quirúrgica (posibilidad de falsos negativos por error de muestreo e infraestimación en resultados de carcinoma *in situ* o lesiones histológicas de alto riesgo).

La localización preoperatoria con guía metálica como método diagnóstico de la LMNP tiene actualmente unas indicaciones muy limitadas, reservada muy especialmente a los casos de lesiones de alto riesgo histológico, tras la realización de las técnicas de

biopsia percutáneas, como es el caso de la hiperplasia ductal atípica, la atipia de epitelio plano, la cicatriz radial, la neoplasia lobulillar, y las lesiones papilares y menos frecuentemente en los casos de discordancia radio-patológica.

En la actualidad por tanto la biopsia quirúrgica previa localización radiológica constituye un procedimiento más terapéutico que diagnóstico, para aquellas lesiones no palpables, previamente biopsiadas mediante técnicas percutáneas con resultado de malignidad, que requieren tratamiento conservador. Su objetivo es conseguir la exéresis de la lesión con márgenes libres sin necesidad de un segundo tiempo quirúrgico.

1.3 Metodología desarrollada para la localización preoperatoria del cáncer de mama no palpable

Para el marcaje preoperatorio se han utilizado básicamente dos materiales: colorantes (azul de metileno y carbono al 4%) y las guías metálicas (GM). Su colocación se realiza bajo control mediante técnicas de imagen, eligiéndose aquella en la que se identifique con mayor seguridad la lesión. Habitualmente se realiza el marcaje mediante control mamográfico o ecográfico, y menos frecuentemente guiado por RM. La guía ecográfica es la de mayor disponibilidad y menor coste, mejor tolerada por la paciente y técnicamente más segura. La estereotaxia es la técnica indicada en lesiones únicamente visibles en MX (fundamentalmente microcalcificaciones sin masa asociada). En comparación con la ecografía, la disponibilidad de la estereotaxia es menor y su coste es mayor. La RM se reserva para lesiones detectadas que no se visualizan por las técnicas de imagen convencionales (MX y ecografía).

1.3.1 Localización mediante guía metálica

La localización mediante guías metálicas es la técnica tradicional y la que más frecuentemente se utiliza actualmente para la localización prequirúrgica de LMNP. La GM permite que el cirujano localice la lesión en quirófano con mínimo tejido sano adyacente.

Cuando la localización se realiza bajo control mamográfico, se han descrito varios métodos que se diferencian por sus requerimientos técnicos, el tiempo empleado y su

precisión. Estos comprenden, la localización manual, el uso de compresor fenestrado y la localización por estereotaxia. La elección de la técnica depende de las características y localización de la lesión y del equipamiento disponible⁵¹. En la actualidad los métodos de localización mamográficos más utilizados y preferidos por los radiólogos son la localización mediante compresores fenestrados con demarcación alfanumérica radiopaca y mediante los más recientes equipos de estereotaxia.

Las primeras técnicas de localización mediante MX fueron no invasivas mediante marcaje en la piel, de escasa exactitud, a las que siguieron técnicas invasivas con la inserción de agujas rectas, por estimación geográfica o manual, triangulación, método lineal, el método en arco o sistema de doble compresión, de mayor exactitud, pero problemáticas con alta probabilidad de desplazamiento de la aguja y que requerían de una gran habilidad del operador. La primera referencia a la localización preoperatoria se remonta al 1965, Dodd et al.⁵² describen la localización manual con aguja guiada por MX. Los procedimientos de localización fueron realizados inicialmente a manos libres, estimando la localización de la lesión mediante las coordenadas tomadas de la MX, que posteriormente se llevaban a la mama^{53,54,55,56}. Previa anestesia local de la piel y el tejido subcutáneo de la mama, se insertaba la aguja perpendicular a la pared torácica mientras se sujetaba la mama manualmente y raramente la aguja atravesaba la lesión, solo se acercaba a la misma y con alta probabilidad de desplazamiento de la aguja.

Para solucionar estos problemas en 1974 se diseñaron los primeros compresores fenestrados que permitía la localización en dos planos y se desarrollaron agujas con diferentes sistemas de anclaje que evitaban el desplazamiento, ambos mejoraron la exactitud de la localización^{57,58}. Posteriormente en 1977 Bolmgren diseñó el primer equipo de estereotaxia que más tarde fue mejorado por Nordenström⁵⁹. Éste solucionaba el problema de la localización en dos planos de los compresores fenestrados, permitiendo el cálculo de la profundidad, y por tanto la localización de la lesión en los tres planos. Su evolución a lo largo de las décadas de los 80 y 90 llevaron a los equipos de estereotaxia digitales actualmente disponibles. Muchos radiólogos prefieren utilizar los equipos de estereotaxia, aunque hay que tener en cuenta que se pueden producir desplazamientos no deseables a causa del «efecto acordeón» tras la descompresión de la mama.

Más tarde se desarrollaron los métodos de localización mediante ecografía⁶⁰. Esta última técnica de imagen es la preferida, siempre que sea posible, por su mayor rapidez y facilidad. Es más eficaz utilizar la guía ecográfica ya que la paciente se

encuentra acostada, no precisa de compresión, no utiliza radiaciones ionizantes, no hay ocupación de la sala de mamografía y se controla el procedimiento en tiempo real. Finalmente la introducción y generalización del uso del RM de mama en el estadiaje locoregional del CM a lo largo de la década de los 90, ha supuesto la detección de lesiones sospechosas no visible por las otras técnicas de imagen, dando paso al desarrollo de antenas específicas y dispositivos de localización y biopsia percutáneos no ferromagnéticos⁶¹. Obviamente, en aquellos casos en los que la lesión es solo visible por RM, será necesaria la localización utilizando esta técnica. En estos casos, se puede intentar la colocación de un marcador no ferromagnético en la lesión para facilitar la posterior localización mamográfica o ecográfica de la misma.

Se han utilizado diferentes tipos de GMs, todas ellas radiopacas, con la punta diseñada para evitar un desplazamiento una vez insertada en la mama. Estas se diferencian fundamentalmente en la forma de su extremo distal, que permite un mayor o menor anclaje y en la posibilidad de ser o no reposicionadas en caso de fallo en el marcaje. El método de localización mediante arpón de Kopans ha sido el más utilizado, permitiendo un mayor anclaje de la lesión, debido a su terminación distal en forma de arpón⁶². Independientemente del sistema de GM que se utilice, ésta debe ser insertada a través de la piel, procurando elegir el abordaje que permita el trayecto más corto para que el cirujano acceda a la lesión. Es aconsejable que la GM atraviese la lesión y su extremo distal no sobrepase más de un centímetro la lesión. En todos los casos se debe confirmar la correcta localización final del arpón mediante las proyecciones mamográficas ortogonales craneo-caudal (CC) y medio lateral (ML), que deben mostrarse al cirujano antes de la intervención, para que éste conozca la relación espacial entre la GM y la lesión, la profundidad y la vía de abordaje más adecuada. En lesiones extensas puede ser necesaria la inserción de dos o más arpones.

La localización con GM representa el método convencional y más utilizado en el marcaje de las LMNP. Durante años ha demostrado ser un método seguro y preciso en el diagnóstico de estas lesiones.

En general estas GM proporcionan buenos resultados, facilitando la exéresis quirúrgica de la lesión, disminuyendo el tiempo quirúrgico y el tamaño de la pieza quirúrgica^{63,64}.

La aplicación de esta técnica no obstante precisa de unos requisitos básicos que son: la correcta localización espacial de la lesión, su excisión completa y la obtención de

márgenes adecuados. Se debe establecer una estrecha colaboración entre el radiólogo, cirujano y patólogo para el éxito del procedimiento. Sin embargo presenta algunas desventajas como el desconfort local para la paciente, la dificultad que en ocasiones tiene el radiólogo para su colocación, y el desplazamiento, migración o sección accidental de la guía en el acto operatorio, que pueden dificultar la exéresis quirúrgica de la lesión^{65,66}.

El porcentaje de fallos en la excisión varía en las series publicadas. Es difícil comparar los resultados de estos estudios porque los procedimientos y seguimientos varían en los diferentes estudios. En 1997 Jackman y Manzoni⁶⁷ determinaron el porcentaje de fallos en la localización de la lesión tras la biopsia quirúrgica de mama localizada con aguja, en una revisión bien detallada de la literatura comparando 49 estudios (publicados entre 1976 y 1997). Estos autores informan de un porcentaje medio de fallos en localización de la lesión (porcentaje de todas las lesiones benignas y malignas) del 2,6% (0-17,9%) en un total de 12563 biopsias localizadas y un porcentaje de falsos negativos (porcentaje de fallos en cáncer) del 2%. Sin embargo ninguno de estos 49 estudios informa del porcentaje de fallos de las biopsias guiadas con estereotaxia con un adecuado control de calidad. La localización preoperatoria bajo control por estereotaxia fue realizada en solo 4 de los 49 estudios. Los 4 estudios fueron diseñados para correlacionar los hallazgos obtenidos con la precedente BAG guiada por estereotaxia, con los hallazgos histológicos en la subsiguiente biopsia quirúrgica. Por lo tanto el porcentaje de fallos de ésta última fueron basados solo en la discordancia con la BAG realizada previamente. En estos estudios el porcentaje de fallos fue del 2%-3,9% (12 de 464 lesiones), con un porcentaje medio del 2,6%. En el trabajo realizado por Riedl CC et al.⁶⁸ obtienen en 1115 localizaciones guiadas por estereotaxia (472 malignas y 643 benignas) un 1,1% de fallos (11 de 1007 lesiones) y un 1% de falsos negativos (5 de 477 carcinomas), concluyendo que la localización mediante estereotaxia de LMNP es un método exacto y seguro.

Las razones para esta extensa discrepancia en la proporción de fallos es difícil de evaluar. Varios factores contribuyen al fallo de la biopsia quirúrgica previa localización radiológica; la inexacta colocación de la aguja ha sido descrita como una fuente de error^{67,69}. Se debe confirmar siempre la correcta posición de la GM mediante la realización de dos proyecciones mamográficas ortogonales (ML y CC) después de realizar la localización, tanto si se hace bajo control por estereotaxia (se debe realizar esta MX añadida a las imágenes de control estereotáxico), o por control ecográfico.

También una exéresis insuficiente de la lesión puede evitarse si la lesión es penetrada por la aguja de localización aproximadamente un centímetro⁶⁷. Otra causa de fallo es la no realización de la radiografía de la pieza quirúrgica. Ésta se considera importante para reducir el número de fallos en la exéresis de la lesión. Se ha apuntado que también puede influir la falta de experiencia del operador en los procedimientos estereotáxicos, lo que refuerza la necesidad de un entrenamiento y supervisión previos de profesionales con experiencia cuando se realiza el procedimiento⁷⁰. La precisión y éxito de los distintos métodos de localización mamográfica de LMNP mediante GM está relacionado con la experiencia del radiólogo en la colocación del arpón y la estrecha cooperación entre el radiólogo y el cirujano. La falta de comunicación y entendimiento entre el cirujano y radiólogo, es la principal causa de fallo en la exéresis de la lesión tras una localización preoperatoria aparentemente correcta. Se deberían realizar reuniones multidisciplinares antes y después de la biopsia guiada^{65,67}.

Otro dato importante a tener en cuenta es el porcentaje de márgenes patológicos positivos tras la localización mediante GM de lesiones malignas, variando en las series publicadas del 14 al 47%³³. Mientras que el porcentaje de margen positivo puede ser superior debido a diferencias biológicas inherentes y patrones de crecimiento difuso de algunos cánceres no palpables^{71,72}, hay también factores técnicos que son relevantes. La localización mediante GM puede ser complicada por desplazamiento de la guía previa o durante el procedimiento y por un inadecuado posicionamiento de la GM en relación al tumor o incisión cutánea⁴⁴.

1.3.2 Localización mediante colorantes

Un método menos utilizado para la localización de la LMNP ha sido uso de colorantes. Entre los colorantes utilizados destaca la suspensión acuosa de carbón al 4%. En 1983 Svane describió su utilización en anomalías mamográficas impalpables⁷³. Este colorante se inyectaba dentro de la lesión bajo control por estereotaxia. Al mismo tiempo que se retiraba la aguja se inyectaba carbón produciendo un trazo desde la lesión a la piel, donde el carbón producía una pequeña marca o tatuaje. El cirujano seguía el trazo de carbón hasta la lesión para su excisión. Este puede utilizarse sólo o conjuntamente con la GM⁷⁴. Algunos autores han utilizado la localización con carbón tras realizar la BAG diagnóstica de la lesión mamaria, permitiendo marcar el lugar de

la biopsia y el trayecto de la aguja. Esto permite eliminar la posterior localización preoperatoria con GM en los casos que requieren una posterior cirugía, como es el caso de las lesiones malignas. En un estudio publicado de 132 pacientes localizados con suspensión acuosa de carbón sometidos a posterior cirugía, obtuvieron una excisión de la lesión en todos los casos. El tamaño y volumen de la pieza quirúrgica obtenida comparado con la localización mediante arpón fue menor. En 68 casos que se sometieron seguimiento mamográfico no se produjeron cambios atribuibles al carbón⁷⁵.

Entre las ventajas de éste método de marcaje respecto a la GM, se consideraron su menor coste, no se desplaza ni fragmenta, no difunde dentro del tejido y es inerte. Estas propiedades hacen que este procedimiento pueda ser realizado días antes de la intervención. En cuanto a las desventajas destacan la no visibilidad por MX, experiencia escasa, dificultad en la adquisición del producto y efectos indeseables como la posible alteración histológica del lecho de biopsia^{74,75,76,77}.

1.4 Localización radiodirigida del ganglio centinela en cáncer de mama no palpable

Previa a su utilización para el marcaje de LMNP, los radiofármacos han demostrado su utilidad para la localización y biopsia del ganglio centinela.

1.4.1 Concepto del ganglio centinela

El concepto del ganglio centinela (GC) se basa en la hipótesis de que el drenaje linfático de un tumor sólido maligno no se distribuye al azar, sino que parece seguir un patrón. El GC es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático aferente de un tumor primario y posteriormente se produce el paso a otros ganglios secundarios o terciarios. La localización y biopsia selectiva del GC o “primera estación ganglionar” permitiría predecir la presencia o ausencia de metástasis en el resto de ganglios, ya que éste es el que tiene mayor posibilidad de albergar una diseminación metastásica inicial. Esto implica que en caso de ser el GC negativo se podría prescindir del VGA convencional como método de estadificación.

La progresiva aceptación práctica de este concepto se ha ido dando a medida que se ha ido comprobando que la técnica muestra un altísimo valor predictivo negativo, cercano al 100%, es decir, que un ganglio negativo predice efectivamente la negatividad del resto de los ganglios linfáticos.

Su aplicación clínica en tumores diagnosticados en estadios precoces, sin afectación ganglionar axilar, es la norma en la actualidad en la mayoría de hospitales.

1.4.2 Metodología desarrollada

Desde la introducción en 1993 de la utilización de trazadores isotópicos para la BGC en el cáncer de mama, la mayoría de estudios recientes defienden que los resultados óptimos se obtienen con la inyección única de radiocoloides, o bien, con la inyección combinada con colorantes vitales⁷⁸.

1.4.2.1 Colorantes y radiotrazadores isotópicos

Los radiotrazadores proporcionan, respecto a los colorantes, una mayor eficacia intraoperatoria, y una simplificación técnica. Estos radiotrazadores son sustancias coloidales o micelas, cuyas partículas son neutras y biológicamente inertes y marcadas con tecnecio-99m (^{99m}Tc). Para la BGC se pueden utilizar varios tipos de coloide marcado con ^{99m}Tc , que se diferencian básicamente en el tamaño de la partícula. Tras la administración del trazador, una pequeña fracción de las partículas coloidales difunde por el sistema linfático. Poco tiempo después de su administración el trazador ya se localiza y permanece en el GC, lo que va a permitir su localización posterior tanto por linfogammagrafía, como en el rastreo quirúrgico. Técnicamente esta detección puede demorarse incluso varias horas (hasta 24), ya que la farmacocinética y la actividad administrada así lo permiten. Ello tiene evidentes ventajas logísticas para los servicios quirúrgicos, ya que podemos programar la intervención con libertad a lo largo de ese intervalo, sin pérdida de calidad del proceso.

Para llevar a cabo la BGC se requiere una estrecha colaboración entre los diferentes especialistas implicados: cirugía, radiología, medicina nuclear y anatomía patológica.

1.4.2.2 Vías de administración del trazador

A pesar de los buenos resultados obtenidos en la mayoría de series de validación publicados hasta la fecha con la técnica de BGC, sorprende la gran variabilidad que existe respecto a determinados aspectos técnicos en su praxis. Las distintas vías de administración del trazador, ha constituido quizás el aspecto más controvertido del procedimiento del GC en el CM. En términos generales se distinguen las vías de administración profundas (peri o intratumoral) y las superficiales (subdérmica o periareolar), fundamentándose en aspectos anatómicos y en bases fisiopatológicas del sistema de drenaje linfático de la mama. En los últimos años las vías superficiales han ganado gran popularidad, en gran parte por su gran facilidad de aplicación, porque en la regiones subdérmicas y periareolares existe una mayor riqueza de canales linfáticos de drenaje que facilitarían la identificación del GC y aumentaría aparentemente su índice de detección. Además, algunos basan su empleo en la hipótesis, no suficientemente demostrada hasta ahora, que toda la glándula mamaria drena hacia un solo GC⁷⁹, abogando por una inyección cutánea periareolar. Pero en contraposición, otros apuntan que el GC está específicamente ligado a la localización de la neoplasia, y cabría esperar que la inyección del trazador lejos de la lesión aumentara el riesgo de que el ganglio detectado no fuera el verdadero ganglio al que drena el tumor. Esta última hipótesis es la de mayor aceptación, y explica que la técnica de administración más utilizada en la literatura sea la parenquimatosa o profunda⁸⁰. Por otro lado, la vía superficial raramente identifica GCs fuera de la axila⁷⁹. La identificación de GCs extraxilares tiene un valor relevante, ya que proporciona una estadificación ganglionar más exacta y hasta puede prevenir disecciones axilares innecesarias.

En las vías de administración profundas, el radiocoloide es administrado dentro o alrededor del tumor, y se identifica no sólo los GC axilares si no también los extraaxilares, que pueden verse aproximadamente en 20-40% de casos. En nuestro centro realizamos un estudio prospectivo y randomizado para determinar si existían diferencias en la eficacia técnica de detección y BGC entre las dos vías de administración profunda, intratumoral vs peritumoral en pacientes con CM no palpable⁸¹. Este trabajo se presenta en el apartado 2 como el estudio piloto de este proyecto.

En Reunión de Consenso sobre la BGC celebrada en noviembre del 2006 de Murcia, y organizada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, se estableció como preferible la vía de administración profunda (intra-peritumoral), aunque la inyección periareolar y/o subdérmica también serían una opción de inicio. En caso de lesiones no palpables es recomendable e imprescindible la inyección intra-peritumoral del trazador de forma asistida por métodos de imagen (ecografía o estereotaxia), dado que mejora la eficacia técnica de la localización y BGC⁸².

1.4.2.3 Linfogammagrafía prequirúrgica

La mayoría de autores recomiendan su práctica porque proporciona un mapa previo de drenaje linfático, con la posibilidad de detectar el GC en territorios inesperados⁸³.

Se realiza, con un mínimo de 2 horas a un máximo de 24 horas, después de la administración del trazador. Habitualmente se obtienen las proyecciones oblicua anterior, que es la posición de quirófano y es la mejor para la visualización de la axila, y la anterior, para la localización del GC fuera de la axila. Se marca en la piel la localización del GC.

En ocasiones se ha puesto en duda la importancia de su realización, porque en opinión de algunos su rendimiento es escaso y no deja de añadir cierta complicación al procedimiento quirúrgico. Incluso en series importantes no se incluía la práctica obligatoria de la linfogammagrafía prequirúrgica.

1.4.2.4 Rastreo linfático intraoperatorio

Se utilizan sondas portátiles para la detección intraoperatoria del GC. Se practica una incisión sobre la marca cutánea que hemos realizado bajo gamma cámara. Para el rastreo intraoperatorio, el cabezal de la sonda se introduce, debidamente protegido, generalmente en bolsa de plástico estéril, en el campo quirúrgico. El cabezal transforma la radiación gamma emitida por el GC en una señal eléctrica que es ampliada, filtrada y convertida en “cuentas o impulsos por segundo” (cps) en una unidad electrónica de procesado, de manera que podemos medir la radiactividad emitida por el tejido que se va rastreando en todo momento. Una vez disecado, la

identificación del GC se comprueba “ex vivo” y después se vuelve a comprobar el lecho quirúrgico con el fin de asegurar que no queda actividad residual significativa.

1.4.2.5 Análisis histopatológico

La BGC ha hecho variar las técnicas de procesamiento habitual en Anatomía Patológica. El GC debe ser el ganglio "diana" para el patólogo. El estudio convencional de los ganglios aislados en VGA, consiste en la bisección simple y el estudio con hematoxilina-eosina (H&E). Comparado con este análisis estándar, la BGC permite hacer un estudio mucho más exhaustivo aplicando técnicas especiales, basado en cortes seriados y técnicas de tinción con inmunohistoquímica (IHQ). La aplicación de este sistema tiene como resultado la detección de metástasis, y sobre todo micrometástasis, que con el procedimiento convencional muy probablemente no se habrían identificado (re-estadificación)⁸⁴. Esta capacidad de re-estadificar mediante el GC ha sido confirmada por otros autores y fue validada desde el punto de vista histológico por Turner et al.³⁸ en 1997, concluyendo en su estudio que si el GC está libre de metástasis, la probabilidad de afectación del resto de ganglios es <0,1%.

Otro aspecto interesante es la posibilidad de llevar a cabo un estudio histológico intraoperatorio del GC. Una vez detectado y extraído el GC se puede cerrar y esperar el resultado patológico para, si el ganglio está afectado, hacer VGA en un 2º tiempo quirúrgico o bien realizar un estudio intraoperatorio del ganglio y en caso de ser positivo realizar el VGA en este mismo acto quirúrgico. El estudio intraoperatorio del GC se puede hacer mediante cortes por congelación o improntas citológicas. El método de diagnóstico intraoperatorio más aceptado es el de las improntas citológicas. El GC es biseccionado por la mitad longitudinal y después se repite la operación con cada mitad, obteniéndose 4 cortes de 2 mm. Se hacen improntas de cada cara (6 caras). Suelen ser 6 extensiones que pueden ser distribuidas en dos portas y se tiñen con un giemsa rápido (diff quick) examinándolo al microscopio detenidamente buscando células epiteliales que normalmente no han de verse en el ganglio.

1.4.2.6 Radioprotección

La utilización de radiofármacos en la BGC no precisa medidas de radioprotección especiales debido a que los niveles de irradiación y contaminación externa producidos durante el procedimiento, tanto en la paciente como en el cirujano, están muy por debajo del límite legal para el público general⁸⁵. Stratmann et al.⁸⁶ publicaron sus datos sobre la evaluación de la exposición a radiaciones ionizantes del personal de cirugía y de anatomía patológica, en un protocolo de biopsia de ganglio centinela en pacientes con CM, en el que se administraron de 700 a 1100 microCi de 99m-Tc-sulfuro coloidal, entre 1,5 y 3 horas antes de la cirugía. Como conclusiones de este estudio se constató que la exposición a radiaciones ionizantes del personal de cirugía y de anatomía patológica era mínima. Miner et al.⁸⁷ publicaron una serie de recomendaciones para la utilización de materiales radiactivos en el curso de la BGC, tanto en melanomas como en el CM. Con los datos obtenidos de la tasa de exposición en las manos del cirujano, éste podría realizar más de 5000 intervenciones/año sin acercarse al límite legal. Tampoco existe necesidad de llevar dosímetro.

1.4.2.7 Estudio ecográfico axilar preoperatorio

Debido a la importancia del estatus axilar en el CM, se han sido utilizadas diferentes técnicas de estudio para su valoración. Con todo, la identificación preoperatoria de las metástasis en los ganglios axilares ha sido imprecisa; el examen clínico de la axila no es un método seguro para el correcto estadiaje preoperatorio de los ganglios linfáticos, con una sensibilidad tan solo de un 30-40%. La MX presenta una mayor sensibilidad que la exploración física pero es asimismo baja (40%). Otras técnicas de imagen como la tomografía computerizada (TC) y la RM no son óptimas, basándose su sospecha de malignidad en el tamaño de las adenopatías. En la actualidad están en estudio nuevos agentes de contraste linfoespecíficos para RM compuestos de partículas ultrapequeñas de óxido ferroso que pueden detectar afectación metastásica adenopática independientemente del tamaño. Técnicas con radionucleidos, como la gammagrafía, PET y SPECT no han sido rutinariamente adoptadas por no su baja sensibilidad.

La ecografía axilar presenta una especificidad (70-97%) y valor predictivo positivo (VPP) (81-95%) altos, con una sensibilidad (56-90%) y valor predictivo negativo (VPN)

(49-91%) moderados para la detección de metástasis axilares²¹. Es una prueba accesible y útil como guía para intervencionismo. El estudio ecográfico de la axila puede proporcionar una mejora significativa en la valoración preoperatoria del estado ganglionar.

Una de las mayores contribuciones de la radiología a la técnica de BGC es la introducción de la ecografía axilar preoperatoria con punción citológica, que conduce a una mejor selección de las pacientes candidatas a la técnica de BGC durante la fase de estadificación regional del CM. En el momento actual la ecografía y la punción ecodirigida, en casos de adenopatías sospechosas, son las pruebas que ofrecen una mayor seguridad y validez en el estudio preoperatorio de los ganglios axilares²⁰.

1.4.2.8 Experiencia del equipo

La BGC es una técnica diagnóstica multidisciplinar, que implica la interrelación entre diferentes especialidades médicas y quirúrgicas.

Tradicionalmente, ha sido precisa una validación técnica de la BGC tanto a nivel del equipo como de cada una de las especialidades implicadas. Esta validación, dada la experiencia de múltiples grupos aplicando clínicamente la técnica, es aconsejable que, progresivamente, sea sustituida por un proceso de aprendizaje supervisado en el contexto de un grupo con experiencia.

Este aprendizaje debería llevarse a cabo con grupos que hayan realizado más de 300 casos de BGC en fase de aplicación clínica, con parámetros de validación definidos en los consensos previos: al menos un 95% de tasa de identificación del o los ganglio centinela, con una tasa falsos negativos no superior a 5%.

El objetivo de este aprendizaje tutelado debe alcanzar unos estándares en indicadores de calidad relacionados con el procedimiento.

El centro docente debe proponerse criterios indicadores sobre esta calidad del procedimiento⁸².

1.4.3 Validación y resultados de la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama

Tras los buenos resultados iniciales con la BGC en melanoma, la técnica fue adaptada para su utilización en pacientes con cáncer de mama por Giuliano et al.⁸⁸, que publicaron sus primeros resultados en 1994. Estos autores utilizaron solo colorantes vitales, estudiando 174 pacientes programadas para tratamiento quirúrgico primario que incluía VGA completo, la mayoría con T1 y T2. Estos autores constataron que existía una evidente “curva de aprendizaje” en el proceso de implementación de esta nueva técnica quirúrgica, con un aumento de la eficacia técnica en relación con la experiencia adquirida. Este mismo grupo de trabajo describió ya en 1995 un hecho básico que se ha ido repitiendo a lo largo del desarrollo de la técnica, es decir, la constatación de que la BGC mejora claramente la estadificación del cáncer de mama⁸⁴.

Un importante interrogante que se abría con los trabajos de estos autores era si estos resultados podrían ser reproducidos por otros grupos de trabajo, en el camino hacia una validación universal de la BGC en el CM. Especialmente llamativa era la marcada curva de aprendizaje que tendría que superarse y que, en parte, podría estar condicionada por la utilización exclusiva de colorantes linfáticos intraoperatorios.

De otra parte, en 1993 Krag et al.³⁷ habían introducido ya la utilización de trazadores isotópicos coloideos para BGC en pacientes con CM, con la posibilidad de facilitar y mejorar la técnica. Es por ello que en casi todas las publicaciones aparecidas con posterioridad se describe el uso de trazadores isotópicos solos o en combinación con colorantes vitales, mostrando que la adición del trazador isotópico aumenta la eficacia técnica.

La fase de validación de la técnica de BGC en el cáncer de mama ha sido larga. Entre 1997 y 1999 fueron apareciendo importantes trabajos que relataban la experiencia de muchos autores con esta técnica. Se publicaron múltiples series de validación clínica del GC, en las que se comparó el resultado anatomo-patológico del GC con el VGA, que se tomó como estándar de referencia. Hay que mencionar la experiencia holandesa y especialmente al grupo de Borgstein et al.⁸⁹. En su estudio se incluyeron 130 pacientes con CM T1-T2, N0 y la técnica consistió solo en la administración de un trazador isotópico (albumina coloidal marcada con tecnecio), sin colorantes. La eficacia técnica fue del 94% y los fallos se correlacionaron con la práctica de biopsia quirúrgica previa. La sensibilidad y el VPN fueron muy altos y solo se observó un 1,7%

de falsos negativos (exactitud del 98%), en comparación con el VGA convencional practicado en todos los casos. Otro importante grupo de trabajo es el liderado por U. Veronesi en el Istituto Europeo di Oncología de Milán. En 1997, Veronesi et al.⁹⁰ publicaron sus resultados en la BGC, proponiendo ya esta técnica como alternativa al VGA convencional en base a una amplia experiencia de 163 pacientes. En 1998 Krag et al.⁴¹ publican en New England Journal of Medicine un estudio multicéntrico de validación de la BGC, mediante la utilización exclusiva de un trazador isotópico, inyectado de forma peritumoral, con rastreo con sonda gamma, sin obtención de infogammagrafía quirúrgica. En este estudio participaron cirujanos de once centros, principalmente hospitalares universitarios de distintas ciudades estadounidenses. Se incluyeron 443 pacientes con cáncer invasivo de mama. La eficacia técnica global fue del 93%, aunque pudieron observarse importantes diferencias entre los distintos cirujanos participantes, desde el 79% al 98%. A parte de este factor individual, otros factores asociados a fallos en la detección del GC fueron: edad superior a 50 años, biopsia quirúrgica previa y tumores en cuadrantes internos. En comparación con el VGA, la sensibilidad de la técnica fue del 88,6%, la tasa de falsos negativos de 11,4% y el VPN del 95,7%. La tasa de falsos negativos fue relativamente alta y a diferencia de la eficacia técnica no varió sensiblemente entre los distintos cirujanos.

En España, las fases de validación en los centros con más experiencia, incluyeron más de 100 pacientes por hospital, sometidos a BGC y VAX. Es el caso de nuestro hospital, en el que se realizó la fase de validación de la técnica a finales de 1999, estudiándose 132 pacientes, obteniéndose un índice de detección del GC de 96%, sensibilidad del 96%, VPN del 97,3% y una tasa de falsos negativos del 4%⁹¹.

La progresiva aceptación práctica de esta técnica se ha ido determinando tras mostrar un elevado VPN (> 95%), una identificación del GC superior a 90% y un porcentaje de falsos negativos inferior a 5%. En el metaanálisis reciente de Kim et al.⁹², con más de 8000 pacientes, se constató una sensibilidad global promedio de la técnica de 92,7%, con una capacidad de detección del GC (eficacia técnica) por encima del 90%.

En relación a la predicción de positividad, aproximadamente en la mitad de los casos, el GC es el único ganglio afectado, y muchas veces solo por micrometástasis, cosa que confiere un valor añadido muy significativo a la técnica. Por otro lado tenemos que tener en cuenta la reconocida capacidad del GC para la re-estadificación de ciertas pacientes, por micrometástasis o por metástasis en GC extraaxilares, que no hubieran

sido identificadas con el VGA convencional. Ello dió pie a la reformulación de la clasificación TNM del cáncer de mama⁹³.

Tras estos resultados, en la actualidad no parece tener sentido que los centros que quieran iniciarse en la técnica tengan que pasar por estas largas fases de validación. El tema es todavía controvertido, pero el planteamiento más aceptado es un proceso de aprendizaje tutelado por centros con sobrada experiencia.

1.4.4 Indicaciones de la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama

Las indicaciones clínicas de la BGC en el cáncer de mama se han ido pactando y perfilando a lo largo de los años en distintas reuniones de consenso y en guías clínicas. Los criterios de inclusión clínicos aceptados y consensuados en la primera Reunión de Consenso Nacional sobre la BGC (Salamanca, octubre 2001)⁹⁴ se pueden apreciar en la Tabla 8.

Tabla 8. Reunión de Consenso BGC en cáncer de mama. Salamanca 2001

Criterios de inclusión	Tumores T1 y T2 (< 3 cm) N0 Carcinoma ductal in situ extenso o alto grado N0
Criterios de exclusión	Tamaño tumoral > 3 cm Quimioterapia y radioterapia previas Linfadenectomía y cirugía previa Adenopatías axilares con PAAF positiva Cánceres multifocales y multicéntricos Mujeres gestantes No aceptación por las pacientes

** Cada grupo de trabajo abandonará la práctica de la linfadenectomía axilar si tiene unos resultados en la fase de validación que muestren una localización del GC > 90% con un porcentaje de falsos negativos < 5% en, como mínimo 50 casos.

No obstante la propia dinámica de desarrollo clínico de la BGC ha condicionado a distintos grupos a aceptar criterios menos estrictos, pero al mismo tiempo controvertidos, como por ejemplo tamaños tumorales mayores (hasta 5 cm) y carcinomas de mama multifocales e incluso multicéntricos. Esto queda reflejado en las recomendaciones propuestas por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicadas en 2005²⁸ (Tabla 7), que ha influido significativamente en las recomendaciones de la última Reunión Española de Consenso sobre BGC (Murcia, noviembre 2006)⁸², con cambios substanciales en sus indicaciones respecto a la primera Reunión de Consenso. En la Reunión de Consenso de Murcia se aceptó su práctica en tumores hasta 5 cms, se definió como “ posible ” la realización en los casos de multifocalidad, y “ aceptable, aunque con evidencia limitada ” en los casos de multicentricidad . También se aceptó con buen nivel de evidencia la BGC previa al tratamiento sistémico primario con fines de rescate para cirugía conservadora, sin embargo no está indicada en los casos de terapia sistémica primaria por carcinoma localmente avanzado con intención terapéutica. En la Tabla 9 se resumen los criterios de inclusión y exclusión consensuados en esta Reunión y son comparados con los criterios previos de la Reunión de Consenso de Salamanca (Tabla 10).

Tabla 9. Reunión de Consenso BGC en cáncer de mama. Murcia 2006

I.a.: Criterios de indicación:

- Se recomienda en carcinomas infiltrantes de hasta 3 cm de diámetro máximo y es aceptable en pacientes T2 con axila negativa (clínica y ecográficamente ± PAAF).
- En los casos de tumores multifocales es posible realizar la BGC y en los multicéntricos sería aceptable aunque con evidencia limitada.
- En los casos de carcinoma intraductal extenso (mayores de 4 cm de diámetro) y de alto grado o con comedonecrosis o en los que vayan a tratarse con mastectomía.
- En el carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer.
- La realización de una biopsia excisional previa no contraindica la realización de la BSGC siempre que no aparezcan criterios de exclusión y se realice antes de un mes.
- Es aceptable, con buen nivel de evidencia, la BGC previa a tratamiento sistémico primario con fines de rescate para cirugía conservadora. No está indicada antes de terapia sistémica primaria en carcinoma localmente avanzado con intención terapéutica, ni después de terapia sistémica primaria salvo en caso de ensayo clínico específico para el estudio y validación de la técnica.
- No existe evidencia para recomendar la BGC en mujeres gestantes.
- En los casos de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa no existe evidencia para recomendar la BGC.
- En pacientes con cirugía conservadora con BGC previa por carcinoma no hay evidencia para recomendar la nueva BGC.

I.b.: Criterios de exclusión o contraindicación:

- la verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas;
 - la existencia de cirugía y/o radioterapia axilar previa.
-

Tabla 10. Comparativa indicaciones de la BGC en cáncer de mama

Circunstancias clínicas	Salamanca 2001	Murcia 2006
T1 ó T2	< 3 cm	< 5 cm
T3 ó T4	No	No
Multifocal	No	Si
Multicéntrico	No	Si (aunque con evidencia limitada)
Cáncer de mama inflamatorio	No	No
CDIS con mastectomía	Si	Si
CDIS sin mastectomía	Extensos o alto grado	Extensos (>4 cm) Alto grado y/o comedonecrosis
Embarazo	No	No
Antecedente biopsia excisional previa	No	Si
Cirugía axilar previa	No	No
Cirugía no oncológica previa	No	No
Tras TTO neoadyuvante	-	No
Antes TTO neoadyuvante	-	Si

1.5 Localización radiodirigida de lesión no palpable de mama

La aplicación de radiofármacos para la localización de lesiones ocultas de mama, denominada técnica ROLL (Localización de lesión oculta radiodirigida), constituye una técnica quirúrgica novedosa.

1.5.1 Desarrollo técnico de la localización radiodirigida

A mediados de los años noventa Zurrida et al. describen una nueva técnica para la localización preoperatoria de LMNP denominada ROLL, para intentar evitar los problemas de la localización con GM y mejorar los resultados⁹⁵.

La técnica de ROLL está basada en la localización de la lesión mamaria mediante la inyección intratumoral de un radiotrazador, la utilización de la linfogammagrafía para confirmar su correcta administración y su posterior excisión quirúrgica con la ayuda de una sonda gamma intraoperatoria.

La localización de las LMNP mediante la técnica de ROLL requiere la coordinación y colaboración de distintas especialidades: radiología, medicina nuclear, ginecología/cirugía y anatomía patológica. Así mismo, la localización de la lesión mamaria mediante esta técnica, implica los mismos requisitos que con las técnicas convencionales que son: la correcta localización de la lesión, su excisión completa y la obtención de márgenes adecuados. Para la correcta localización de la LMNP interviene en primer lugar el radiólogo, que mediante ecografía o bajo control por estereotaxia localiza la lesión. El especialista en medicina nuclear maneja el radiotrazador que es inyectado en el interior de la lesión. Cuando la lesión se visualiza en la ecografía se da preferencia a esta técnica por su sencillez y la posibilidad de comprobar en tiempo real la correcta localización del trazador, a través del cambio de la ecogenicidad que experimenta la lesión con la inyección del radiofármaco en su interior. Después de la inyección del radiotrazador se puede introducir con la misma aguja una pequeña cantidad de contraste radiográfico para confirmar por mamografía la localización del trazador. La aguja utilizada es de 22-25G. El radiotrazador utilizado habitualmente es un nanocoloide marcado con 99m Tc, con un volumen de trazador de 0,3-0,4 cc. Una vez administrado el radiotrazador se practica habitualmente linfogammagrafía prequirúrgica con el fin de confirmar y comprobar la correcta localización del trazador en el interior de la lesión. Se realiza a las 2-3 horas de la inyección del trazador.

La localización de la LMNP en el quirófano se realiza utilizando una sonda detectora de radiación gamma portátil. El punto de máxima actividad corresponde al centro de la lesión, esto permite al cirujano realizar la incisión quirúrgica en el lugar más próximo al mismo.

Una vez realizada la exéresis quirúrgica de la lesión, la pieza quirúrgica resecada y perfectamente orientada con puntos de sutura, se remite al Servicio de Radiología para la práctica de una radiografía de comprobación de la inclusión de la lesión en su interior. Posteriormente se envía la pieza al Servicio de Anatomía Patológica para el estudio peroperatorio. El patólogo marca los bordes del espécimen con tinta china para poder medir la distancia de la lesión a los márgenes de resección quirúrgicos.

Los acontecimientos se han desarrollado de forma rápida y la situación actual es que en relativamente poco tiempo han aparecido trabajos y publicaciones que vienen a confirmar el interés en el desarrollo y en la implementación práctica de esta nueva opción de marcaje preoperatorio en pacientes con cáncer de mama no palpable, con la finalidad de complementar o substituir la tradicional colocación de una GM para la correcta exéresis quirúrgica de la lesión. Estudios previos han obtenido mejoras en el porcentaje de márgenes positivos, disminución del porcentaje de reintervenciones y volúmenes pequeños de la muestra extirpada usando ROLL. A pesar de los resultados preliminares alentadores, todavía los beneficios de esta técnica están bajo investigación.

1.5.2 Experiencia de la localización radiodirigida comparativamente con la localización mediante guía metálica

La modalidad intralesional de la inyección de los radiotrazadores para la detección y biopsia del ganglio centinela⁹⁶ dio paso a la localización radiodirigida de la LMNP (técnica ROLL). Si analizamos la literatura en su conjunto, apunta que mediante la técnica ROLL se consigue la localización de las LMNP de mama de forma más rápida obteniéndose márgenes libres en mayor porcentaje que con el marcaje prequirúrgico mediante GM. Se han publicado estudios comparando ambas técnicas, la mayoría de ellos han sido estudios retrospectivos, con pocos estudios prospectivos⁹⁷. En el primer estudio comparativo entre ambas técnicas, Luini et al.⁹⁸, concluyen que la técnica ROLL es más rápida y fácil que la GM, permitiendo reducir el volumen excisional y consiguiendo un mejor centraje de la lesión dentro de la pieza quirúrgica. Posteriormente se han publicado otros estudios comparando ambas técnicas de localización preoperatorias, la mayoría correspondientes a estudios retrospectivos

En el trabajo publicado por Gallegos et al.⁹⁹ obtienen un mayor porcentaje de márgenes libres de tumor en pacientes con cáncer de mama no palpable, cuando se asocia el ROLL a la GM (83% vs 64%). En diferentes estudios publicados en la literatura se ha demostrado que con una sola inyección intralesional de un único trazador es posible la localización de la LMNP mamaria y del GC, avalando el uso combinado de la radiolocalización con la BGC¹⁰⁰.

1.5.3 Ventajas de la localización radiodirigida

Las aportaciones bibliográficas aparecidas en los últimos años en relación a la técnica ROLL, parecen sugerir que esta técnica es al menos tan eficaz como la GM para la localización de la lesión maligna no palpable de mama. Estos estudios obtienen una serie de ventajas respecto a la localización mediante GM:

- Mayor facilidad y rapidez en el procedimiento
- Permite su realización entre 3-24 horas antes de la cirugía, lo que representa una ventaja respecto a la GM, que es aconsejable colocarla inmediatamente antes de la cirugía debido a las molestias para la paciente y la posibilidad de movilización y desplazamiento de la misma.
- Obtención de un mayor porcentaje de resección completa de la lesión con márgenes libres.
- Permite con una sola punción intralesional la localización de la LMNP y la BGC en las lesiones malignas de mama.

1.6 Implementación de la localización radiodirigida del cáncer de mama no palpable en nuestro medio

Basándonos en la experiencia de la literatura internacional y en nuestra propia trayectoria previa en la realización de técnicas de cirugía radiodirigida, nos propusimos implementar la localización radiodirigida del cáncer de mama no palpable en nuestro medio asistencial, en el área geográfica propia (Badalona-Barcelona), y en el ámbito hospitalario de referencia, es decir, en el HUGTIP.

La técnica de BGC fue validada en nuestro centro entre octubre de 1997 y noviembre de 1999, gracias a la estrecha colaboración de los servicios de Medicina Nuclear, Cirugía General, Ginecología, Anatomía Patológica y Radiodiagnóstico. La localización y biopsia del GC se realizó mediante cirugía radiodirigida, tras la inyección peritumoral del radiotrazador⁹¹.

Posteriormente, entre octubre de 2000 y mayo del 2002 se llevó a cabo un estudio comparativo de eficacia de la vía de administración intratumoral del radiotrazador

comparativamente con la vía peritumoral para la BGC. Se planteó como estudio piloto que nos podría abrir paso a la posible utilización de la vía intralesional para la localización conjunta del cáncer de mama no palpable. Con éste se mostró que la vía intratumoral era igualmente eficaz como la vía peritumoral⁸¹.

Durante el año 2002 comenzamos a aplicar localización radiodirigida para la localización de LMNP. La implementación de la técnica de ROLL en nuestro hospital no fue difícil, dada la experiencia previa acumulada con la técnica de BGC. Esto permitió superar con mayor facilidad y celeridad la inevitable fase inicial de puesta a punto de la técnica o “curva de aprendizaje” en las pacientes con CM. Los aparentes buenos resultados con la técnica ROLL nos impulsó a plantear un trabajo de investigación prospectivo y randomizado para comprobar y validar la técnica, en comparación con la tradicional técnica de localización mediante GM.

Otro factor que ha facilitado la implementación de la técnica en nuestro centro, es la existencia de una Unidad de patología Mamaria (UPM), en la que se trabaja de forma multidisciplinar. Entre las labores asistenciales de la Unidad, en el Comité de Mama se discute el tratamiento quirúrgico o neoadyuvante primario a realizar en unas aproximadamente 190 pacientes con CM al año. Aproximadamente 150 pacientes con patología maligna son sometidos a tratamiento quirúrgico primario al año. Un 70-75% reciben tratamiento conservador con tumorectomía y BGC, realizándose localización preoperatoria con GM en todos los casos de cáncer no palpable. Los diagnósticos de malignidad se basan principalmente en la BAG/BAV guiadas por ecografía o estereotaxia.

2. ESTUDIO PILOTO

2. ESTUDIO PILOTO

Comparación entre la inyección intratumoral y peritumoral del radiotrazador para la localización y biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama no palpable.

Como trabajo preliminar a la aplicación sistemática de la técnica de ROLL en el CM no palpable, se realizó en la UPM del HUGTIP un estudio prospectivo randomizado aleatorizado que presentamos a continuación.

2.1 Hipótesis del estudio piloto

La administración del radiotrazador ha mostrado ser útil para la localización y BGC en pacientes con CM no palpable, demostrado en la fase de validación de la técnica del GC realizada previamente en nuestro centro. La validación de la técnica de BGC en CM en nuestro hospital se realizó entre octubre de 1997 a noviembre del 1999, mediante la inyección del trazador por vía peritumoral. Tras la misma, nos planteamos si la inyección intratumoral podía ser igualmente eficaz para la detección del GC en pacientes con cáncer de mama no palpables en estadio inicial. Esto abriría paso a su utilización para la localización de cáncer oculto.

Hipótesis de trabajo:

La inyección intratumoral del radiotrazador es tan eficaz como la vía peritumoral para la localización y BGC en pacientes con cáncer de mama inicial no palpable.

2.2 Objetivo del estudio piloto

Determinar si existen diferencias significativas en la eficacia técnica de la detección y BGC en pacientes con CM no palpable, entre las dos vías profundas utilizadas en la administración del radiotrazador, la peritumoral vs la intratumoral.

2.3 Población y métodos del estudio piloto

Se realizó un estudio prospectivo y randomizado, incluyendo a pacientes con diagnóstico previo de CM.

2.3.1 Población muestral. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes con CM no palpable, sin adenopatías axilares, programadas para tratamiento quirúrgico primario. Para la asignación aleatoria de ambos brazos se procedió a la aleatorización del orden de asignación (par-impar) según tablas de números aleatorios. Todas las pacientes fueron estudiadas en la UPM, entre octubre de 2000 y mayo de 2002. El diagnóstico del tumor primario mamario se realizó en todos los casos mediante PAAF o BAG. Fueron excluidas las pacientes con ganglios axilares clínica o ecográficamente sospechosos con PAAF positiva, así como los carcinomas localmente avanzados, carcinomas multicéntricos, pacientes con cirugía axilar o radioterapia previa y quimioterapia primaria. Para la localización y BGC no se usaron colorantes. Las pacientes fueron aleatorizadas en dos grupos: el grupo INTRA, en el que la BGC se realizó tras la administración del radiotrazador por vía intratumoral, y el grupo PERI, con administración por vía peritumoral.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del hospital y las pacientes dieron su consentimiento voluntario tras ser informadas.

Dada la validación previa de la técnica de la BGC en la UPM⁹¹, sólo se realizó linfadenectomía ganglionar en caso de positividad del GC en el estudio citológico peroperatorio, o posteriormente, en el estudio histológico diferido.

2.3.2 Vía de administración del trazador

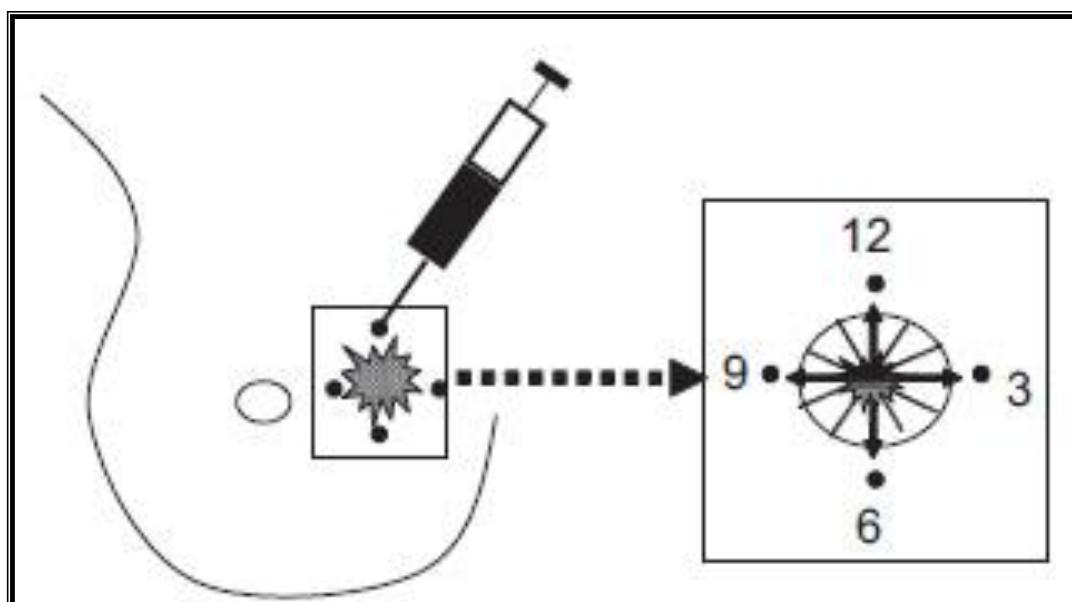
Todos los casos incluidos en el estudio fueron lesiones no palpables, por lo que la inyección del radiotrazador se realizó en ambos grupos guiada por medios de imagen (estereotaxia o ecografía).

Se utilizó un mamógrafo (Mammodiagnost UC, Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) con estereotaxia analógica (Citoguide, Smith-Roentgen, Frankfurt, Alemania) y un ecógrafo (Sequoia 512 Imagegate, Acuson Corporation, Mountain View, California, USA) con sonda de 13 MHz. Se empleó una aguja 22-25G, con una

longitud de 4 a 10 cm. En el mismo acto y de igual forma se realizó el marcaje prequirúrgico de la lesión mediante la colocación de una guía metálica (arpón).

Se utilizaron radiotrazadores que en todos los casos fueron de tamaño medio-grande, concretamente ALBU-RES^R (Amersham Health, Inghamshire, England) (radiocoloide de albúmina). En el grupo INTRA toda la dosis de trazador se inyectó en el centro de la lesión (volumen: 0,3-0,4 ml), mientras que en el grupo PERI se repartió la dosis en 4 partes iguales en posición superior, lateral, inferior y media alrededor de la lesión (a las 12, 3, 6 y 9 horas) con dosis de 0,5 ml por punto de inyección (1-2 ml), como se muestra en la Figura 3.

Figura 2. Esquema de la inyección del radiotrazador por vía peritumoral.



Debido a que las lesiones mamarias no eran palpables, la inyección del radiotrazador se realizó en ambos grupos bajo control radiológico mediante estereotaxia o ecografía. La dosis radiactiva fue de 50-100 MBq de ^{99m}Tc en los casos en que la paciente se intervenía entre las 3-8 horas siguientes a la administración del trazador, y de 120-150 MBq de ^{99m}Tc si se intervenía el día siguiente (18-23 horas).

2.3.3 *Linfogammagrafía preoperatoria*

En todos los casos se realizó linfogammagrafía quirúrgica entre las 2-20 horas después de la administración de trazador. Se obtuvieron una proyección anterior y una oblicua anterior a 30º, que se complementaron ocasionalmente con una proyección lateral. El punto de mayor captación en las regiones ganglionares, axilares y extraaxilares se marcó en la piel de la paciente con la ayuda de la imagen linfogammagráfica (CamStar 3000 AC/T, General Electric Company, London, UK), identificando la localización del GC.

2.3.4 *Procedimiento quirúrgico e intraoperatorio*

Para la localización intraoperatoria del GC se utilizaron sondas gamma portátiles de altas prestaciones, sonda Navigator (USSC-Tyco Healthcare, Norwalk, USA) con cabezal de 14 mm de diámetro y sonda Navigator GPS (USSC-Tyco Healthcare, Norwalk, USA) con cabezales de 14 y de 11 mm de diámetro. Estando la paciente bajo anestesia general se inició el procedimiento quirúrgico para el tratamiento del CM. Si la localización relativa del tumor y del GC lo permitían se comenzaba por la BGC, con la finalidad de proceder con la máxima celeridad a su valoración peroperatoria por el Servicio de Anatomía Patológica (AP). Los GC fueron convenientemente identificados y remitidos al Servicio de AP. El GC se seccionó en fresco, intentando obtener el mayor número posible de bloques (de unos 2 mm aproximadamente). De cada una de las superficies de corte (habitualmente entre 2 y 6) se obtuvo material para citología mediante impronta. Inmediatamente se procedió a la tinción rápida por variante de la tinción de May-Grünwald-Giemsa (MGG) y se realizó una valoración a cargo de un citopatólogo experto, dando un resultado de positividad o de negatividad para metástasis linfáticas. Los casos dudosos se computaron como negativos y se esperaba el resultado de la valoración anatomicapatólogica definitiva. Si el resultado de la valoración citológica era positivo, se procedía inmediatamente al VGA. En caso de negatividad se acababa la intervención. Una vez hecha esta valoración, el ganglio cortado se remitía para su fijación e inclusión en parafina. En el estudio histopatológico definitivo, de cada bloque parafinado se obtuvieron diferentes secciones (hasta 30 en total en un ganglio estándar de 1 cm). Se practicaron tinciones en hematoxilina-eosina (H&E), y cuando la pieza quirúrgica era negativa se utilizaron tinciones de inmunohistoquímica para queratina utilizando la CAM 0,5 DAKO kit. Las secciones

fueron analizadas por un histopatólogo independiente, que valoró conjuntamente todo el caso (tumor primario y ganglios linfáticos). Se consideró micrometástasis la presencia de grupos celulares entre 0,2 y 2 mm de diámetro máximo. Si el resultado del análisis histopatológico era positivo y no se había practicado VGA, se indicaba en aquel momento. Si la positividad en CM no palpable era por micrometástasis se contemplaba la posibilidad de incluir el caso en ensayo clínico multicéntrico para determinar el VGA.

2.3.5 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables cualitativas (presentación radiológica, localización tumoral, método diagnóstico y tipificación histológica) se describieron mediante tablas de frecuencia de las diferentes categorías. Las variables cuantitativas (edad, tamaño medio tumoral, número de GC detectados en la infogammagrafía y en el quirófano) se describieron según su media y desviación estándar (DE). En caso de comparación entre variables cualitativas (tamaño tumoral, patrón radiológico, localización tumoral, método diagnóstico, tipo histológico, detección y localización del GC y fallos de migración del trazador, diagnóstico anatomico-patológico peroperatorio y definitivo del GC y de los ganglios no centinelas) se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según condiciones de aplicación, mientras que para la comparación entre una variable cuantitativa y una cualitativa se utilizó la prueba de la t de Student (variable dicotómica). El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico de software SPSS para Windows, versión 14.0.

2.4 Resultados del estudio piloto

Desde Octubre del 2000 a Mayo del 2002, se realizó un estudio prospectivo y randomizado en nuestro centro, que incluyó un total de 80 pacientes con cáncer de mama no palpable. La media de edad fue de 57,7 años (DE:10,8). El grupo INTRA (35 pacientes) tuvo una edad media de 58,6 años (DE: 9,5) y el grupo PERI (45 pacientes) de 57,0 años (DE:11,6). El tamaño medio tumoral fue de 1,75cm (DE:0.90) de los cuales, 15 correspondieron a TIS, 53 a tumores T1 y los 7 restantes a tumores T2. Los datos radiológicos e histológicos de la forma de presentación del cáncer, y los resultados de la técnica de BGC están resumidos en las Tablas 11, 12 y 13.

Tabla 11. Estudio piloto. Hallazgos clínicos y radiológicos

Características clínicas	Grupo INTRA	Grupo PERI	p
Número de pacientes	35	45	
Edad	58,6 (DE:9,5)	57,0 (DE:11,6)	p>0,05
Tamaño tumoral (nº pacientes)			
TIS	7	8	
T1	25	28	
T2	3	4	
Tamaño medio (cm)	1,76 (DE:0,90)	1,73 (DE:0,92)	p>0,05
Patrón radiológico			
Nódulo (N)	9	9	
Distorsión (PFD)	10	12	
Densidad (D)	2	4	
Microcalcificaciones (M)	7	11	
N+M	3	3	
PFD+M	4	4	
D+M	0	2	
Localización tumoral			
Cuadrante superoexterno(CSE)	21	16	
Cuadrante superointerno(CSI)	4	5	
Cuadrante inferoexterno(CIE)	1	2	
Cuadrante inferointerno(CII)	2	1	
Unión de cuadrantes superiores(UCS)	5	9	
Unión de cuadrantes inferiores(UCInf)	0	3	
Unión de cuadrantes externos(UCE)	1	5	
Unión de cuadrantes internos(UCInt)	0	2	
Retroareolar	0	0	
Cola de la mama	1	2	
Mama derecha	19	21	p>0,05
Mama izquierda	16	24	
Diagnóstico por			
PAAF	16	21	p>0,05
BAG	19	24	

Tabla 12. Estudio piloto. Resultados linfogammagráficos

Resultados	Grupo INTRA	Grupo PERI	p
Detección ganglio centinela / nº de pacientes	34/35	38/45	p=0,06
Nº de GC detectados en la linfogammagrafía	59	64	p>0,05
Localización del GC			
- Axilar (nivel I,II,III)	48	47	
Ganglio de ROTTER	0	1	
- Extraaxilar			p>0,05
Mamaria Interna	10	13	
Intramamario	1	2	
Intercostal	0	1	
Fallos de migración del trazador	1	7	

Tabla 13. Estudio piloto. Resultados de la BGC y del VGA

Resultados	Grupo INTRA	Grupo PERI	p
Nº GC detectados en quirófano	61	57	p>0,05
Diagnóstico peroperatorio GC			
Positivo	6	9	p>0,05
Negativo	28	29	
Resultado AP definitivo GC			
Positivo			
- Macrometástasis	9	6	
- Micrometástasis	3	7	p>0,05
Negativo	22	25	
Resultado AP definitivo del G no C			
Positivo	4	4	
Negativo	6	5	p>0,05
No realizado	2	4	
No migraciones (Resultado VGA)			
Positivo	0	2	
Negativo	1	5	

El estudio estadístico mediante la Prueba Exacta de Fisher no mostró diferencias significativas ($p>0,05$) en los índices de detección de los dos grupos, aunque los resultados se acercaron a la significancia (se obtuvo una detección del 97,1% (34/35) mediante la vía intratumoral frente al 84,4% (38/45) de la vía peritumoral ($p=0,06$).

En el estudio linfofotogramográfico se detectaron un total de 59 GC en el grupo INTRA (con una media de 1,4 por paciente) y de 64 GC en el grupo PERI (media de 1,6 por paciente). De estos 123 GC detectados, 27 fueron extraaxilares (21,9%), 11/59 en el grupo INTRA (20,3%) y 16/64 en el grupo PERI (25%), no observándose diferencias significativas en ambos grupos. En un caso el GC se localizó a nivel axilar medio, entre los músculos pectoral mayor y menor (ganglio de Rotter). Se detectaron 23 GC en la cadena mamaria interna (MI), 3 intramamarios y 1 intercostal.

En el acto quirúrgico se biopsiaron un total de 61 GC en el grupo INTRA y 57 en grupo PERI. Se realizó estudio peroperatorio en 72 pacientes. El resultado fue positivo para metástasis en 15 pacientes (6 en el grupo INTRA y 9 en el grupo PERI). En los 57 casos restantes el resultado fue negativo.

En el estudio definitivo el GC fue positivo en 25 pacientes (12 pacientes en el grupo INTRA y 13 en el grupo PERI). De ellos, 10 correspondieron a micrometástasis (3 en el grupo INTRA y 7 en el PERI). De estas 25 pacientes con GC positivo (prevalencia del 31,2%) se realizó VGA en 19. Las 6 restantes presentaban afectación por micrometástasis del GC (1 del grupo INTRA y 5 del grupo PERI), no realizándose en 5 de éstas VGA porque fueron incluidas en un estudio multicéntrico que se llevaba a cabo en nuestro centro. Un caso presentó afectación metastásica exclusiva en la cadena de la mamaria interna no realizándose el VGA.

En 11 pacientes (57,9%) se detectó afectación metastásica exclusiva del GC con VGA negativo (6 del grupo INTRA y 5 del grupo PERI).

En 7 de los localizados en la MI los resultados fueron positivos (30,4%).

En el estudio se incluyeron 15 casos de carcinoma ductal in situ (CDIS) todos ellos diagnosticados con BAG. Se trataban de carcinomas intraductales de alto grado, con un tamaño entre 1,6-3,5 cm (media 2,5 cm). Se observó fracaso de migración en 1 solo caso. La BGC de estos 14 tumores resultó negativa.

Se dieron 8 fracasos de migración del radiotrazador al GC (1 mediante la inyección intratumoral y 7 mediante la peritumoral), realizándose en todos ellos en vaciamiento

axilar. En 2 de los casos de no migración (grupo PERI) el VGA fue positivo, presentándose uno de ellos como bloqueo axilar (4 ganglios afectados por macrometástasis). En los casos restantes, el resultado fue negativo.

Ni las características de las pacientes ni las de los tumores estaban asociadas significativamente con los índices de detección de ambos grupos ni con los demás resultados.

2.5 Discusión del estudio piloto

El estado de los ganglios axilares constituye el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama. La BGC se admite hoy día como una técnica estándar en el tratamiento quirúrgico de cáncer de mama. Constituye una técnica de estadificación ganglionar (cuando está indicada) fiable y aceptada de forma general, ya que evita linfadenectomías innecesarias y disminuye la morbilidad. Requiere de la actuación coordinada de un equipo multidisciplinar. En nuestro centro se llevó a cabo un estudio de validación de la técnica BGC entre Octubre 1997 y Noviembre 1999, con una eficacia técnica o índice de detección del 96%, una sensibilidad del 96%, VPN del 97,3% y una tasa de FN del 4%⁹¹. Sin embargo, muchas otras publicaciones de la BGC difieren entre sí en algunos aspectos técnicos importantes, lo que podría justificar los diferentes resultados obtenidos en las tasas de detección, sensibilidad y valor pronóstico publicados en la literatura. La mayor controversia reside en el tipo de trazador y el lugar de inyección^{79,83,101,102}. La inyección única con colorante fue propuesta inicialmente por varios autores, ya que tiene la ventaja de no requerir la inyección de un radiofármaco^{84,103}. Sin embargo, la mayoría de estudios recientes, entre ellos HS Cody y colaboradores, que presentan una amplia serie de 966 pacientes, defienden que los resultados óptimos se obtienen con la inyección única de radiocoloides, o bien, con la inyección combinada de ambas sustancias¹⁰³.

A pesar de los buenos resultados de la técnica de BGC, existe una variabilidad en las diferentes vías de administración del radiotrazador. La vía superficial parece aumentar el índice de detección del GC, sin embargo raramente identifica los GC extraaxilares, de gran importancia para una mejor estadificación^{79,103}. La vía profunda permite la identificación de GC extraaxilares, siendo la más utilizada en la literatura^{80,101}. En el grupo específico de lesiones tumorales no palpables, la

administración del radiotrazador se realiza mayoritariamente mediante vía profunda guiada por técnicas de imagen, bien sea estereotaxia o ecografía¹⁰⁴.

De las vías profundas, la más utilizada es la peritumoral, siendo esta vía la utilizada también en nuestro centro para la validación de la técnica de la BGC⁹¹. La vía intratumoral fue descrita y publicada por el grupo del centro nacional del cáncer holandés en el año 2000⁹⁶. El radiocoloide administrado dentro o alrededor del tumor (vía profunda) identifica los GC axilares y también los extraaxilares, que pueden verse aproximadamente en el 25% de las pacientes¹⁰⁵. Estos valores se corresponden con los obtenidos en el estudio de validación realizado en nuestro centro mediante la vía profunda peritumoral⁹¹. En nuestro estudio se incluyeron solamente pacientes con cáncer de mama no palpable, siendo éste el grupo de pacientes que más se beneficia de la técnica de BGC y que en la actualidad supone un 60-70% de casos. Es conocida la mayor dificultad de localización y BGC en estas pacientes¹⁰⁴, si bien en nuestro estudio hemos identificado el ganglio centinela en el 90% de las pacientes utilizando una vía de administración intraparenquimatosa (intra o peritumoral). Esta cifra es inferior a los resultados obtenidos en nuestra validación de la técnica, en la que se también se incluía lesiones palpables, y similar a los presentados por otros grupos^{91,104}.

Existen pocos estudios que comparan directamente estas dos modalidades de inyección intraparenquimatosa o profunda y menos todavía que se centren en el subgrupo de lesiones no palpables. Por ello, nos planteamos en este trabajo demostrar al menos la equivalencia de las dos técnicas de inyección intra y peritumoral, en cuanto a los resultados de eficacia técnica. Existe una serie de ventajas de la inyección intralesional frente a la inyección perilesional. Por una parte, la vía intratumoral requiere un solo punto de punción, frente a la vía peritumoral, en la que se precisa de varias punciones para distribuir la dosis, con lo que la región inyectada alrededor del tumor suele ser excesivamente amplia y puede complicar la detección de los ganglios linfáticos cercanos a la inyección, especialmente en las lesiones localizadas en el cuadrante superoexterno o en la cola de la mama, tanto en la linfogammagrafía como en la gammagrafía intraoperatoria¹⁰³. Por otro lado, es más fácil distribuir correctamente la dosis en el interior del tumor que alrededor del mismo, aunque a veces, debido a la resistencia intralesional de algunos tumores, se requiere movilización de la aguja intralesionalmente hacia zonas de menor resistencia. Pero quizás, el motivo más poderoso fue la posibilidad de utilizar la misma inyección

intratumoral como guía para la cirugía de la lesión oculta de mama (técnica de ROLL)^{95,98,106,107,108}.

Este estudio muestra que la inyección intratumoral presenta un índice de detección del GC mayor, cercano al 100%, frente al 84,4% de la inyección peritumoral, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, posiblemente por una baja prevalencia de no migraciones. De los 8 fracasos de migración, 7 se dieron mediante la inyección peritumoral y 1 mediante la intratumoral. De éstos, solamente en un caso se constató bloqueo linfático axilar (4 ganglios afectados por macrometástasis) como causa de la no migración. El resto se deben atribuir a fallos intrínsecos de la propia técnica.

El 21,9% de los GC detectados fueron de localización extraaxilar (11 mediante la técnica intratumoral y 16 con la peritumoral), lo que confirma la utilidad de la vía profunda para su detección. No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de detección entre las dos técnicas. Este índice es similar a lo descrito en la literatura y también en nuestro estudio de validación⁹¹. La mayoría de los GC extraaxilares se acompañaban de GC axilar. Solamente 5 pacientes presentaron GC extraaxilar único (4 en el territorio de la MI y 1 intercostal). Uno de cada tres GC extraaxilares presentaron histología de metástasis tras la exéresis quirúrgica y hasta se detectó un caso en el que el GC de la cadena mamaria interna fue positivo, siendo el GC axilar negativo. Estos resultados señalan la importancia de detectar estos GC localizados fuera de la axila tal y como se defiende mayoritariamente en la literatura, ya que cambian la estadificación y el tratamiento^{109,110}.

De los 15 pacientes con CDIS de alto grado incluidos en el estudio se observó un único fracaso de migración. Esto apoya la eficacia de la técnica en este grupo de pacientes. La biopsia del GC de estos 15 tumores demostró ausencia de metástasis en todos los casos.

En nuestro estudio las dos técnicas de administración profunda del trazador, intra y peritumoral, para la práctica de la BGC en pacientes con CM no palpable, mostraron buenos resultados de eficacia técnica, sin hallarse diferencias que alcanzaran la significación estadística. Cabe señalar sin embargo, unos mejores resultados globales para la vía de administración intratumoral cercanos a la significancia. Estos buenos resultados mostraron la eficacia técnica de la vía de inyección intratumoral del trazador para la localización del GC, e hicieron que adoptáramos esta vía de administración del

trazador en nuestro protocolo de actuación. Al mismo tiempo nos abrió la puerta para su aplicación en la localización de la lesión no palpable de mama en substitución a la localización clásica mediante guía metálica.

2.6 Conclusión del estudio piloto

La inyección intratumoral del trazador es al menos tan efectiva como la inyección peritumoral para la localización y biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama no palpable.

Estos resultados permiten utilizar la vía de inyección intratumoral con seguridad, teniendo en cuenta las ventajas que tiene como vía profunda (detección de ganglios extraaxilares, mayor confianza en la especificidad de la determinación del GC) y como localización intratumoral, posibilitando la práctica simultánea de la técnica ROLL.

3. JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

La localización quirúrgica de LMNP ha presentado una evolución constante. En la actualidad la indicación fundamental de este procedimiento es la extirpación de lesiones previamente biopsiadas mediante técnicas percutáneas con resultado de malignidad. El método más empleado para la localización es la colocación de diferentes tipos de guías metálicas, que permite al cirujano la exéresis de la lesión. Sin embargo esta técnica no está exenta de complicaciones y no siempre se consigue este objetivo.

El empleo de radiotrazadores para la localización y BGC en pacientes con CM, especialmente mediante la inyección perilesional del trazador, abrió paso a la posibilidad de emplear radiotrazadores para la localización de la lesión mamaria no palpable. El estudio piloto realizado previamente, nos confirmó que la inyección intralesional del trazador era eficaz para la localización del GC.

El presente estudio pretende objetivar si la inyección intralesional del trazador es útil para la localización de LMNP malignas y si permite la localización conjunta del GC. De esta forma se evitaría la colocación de una guía metálica para la localización de la lesión mamaria.

Los resultados preliminares parecen esperanzadores y podrían modificar los protocolos de actuación actuales en la técnica de localización quirúrgica tradicional, evitando la guía metálica, substituyéndola por la localización mediante radiotrazadores. Esto permitiría la localización de lesiones malignas no palpables conjuntamente con la localización del GC.

El tema que planteamos en este estudio es interesante y actual, con gran interés radiológico por su repercusión en la práctica diaria, abriendo el debate sobre la técnica más adecuada en la localización de las lesiones malignas no palpables.

No existen actualmente suficientes estudios prospectivos randomizados que comparen ambas técnicas, siendo la mayoría retrospectivos, por lo que se justifica la necesidad de este estudio.

4. HIPÓTESIS

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

En el presente trabajo se plantea la hipótesis:

La técnica de localización radiodirigida mediante la inyección intratumoral del trazador (técnica ROLL), permite la localización preoperatoria del cáncer de mama oculto, y por lo tanto constituye una alternativa a la clásica localización mediante guía metálica (GM).

5. OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

El presente estudio plantea un objetivo principal y unos objetivos secundarios.

5.1 Objetivo principal

Determinar si existen diferencias en la efectividad de localización y resección completa del cáncer de mama no palpable mediante el empleo de la técnica de localización radiodirigida (técnica de ROLL) comparada con la técnica estándar de localización mediante guía metálica (GM).

5.2 Objetivos secundarios

Determinar la efectividad de la técnica de ROLL para la localización y biopsia de la lesión mamaria y del ganglio centinela (GC) en un solo procedimiento.

Valorar el tiempo invertido en la localización radiológica y quirúrgica en ambos grupos.

Comparar la necesidad de re-exéresis por márgenes afectos de la técnica ROLL respecto a la guía metálica.

Determinar las diferencias en peso y volumen de las piezas quirúrgicas entre ambas técnicas.

Valorar el grado de satisfacción por parte de la paciente según la técnica utilizada de localización.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6. POBLACIÓN Y MÉTODOS

En el estudio se incluyeron solo pacientes con CM no palpables programadas para tratamiento quirúrgico primario.

6.1 Población del estudio

Se estudiaron de forma prospectiva y randomizada un total de 134 pacientes, diagnosticadas de cáncer de mama clínicamente no palpable, detectados mediante mamografía y/o ecografía. Se incluyeron a las pacientes en dos grupos de estudio mediante tablas de aleatorización. Su distribución en cada grupo se realizó según la técnica preoperatoria utilizada para la localización de la lesión mamaria:

- Grupo ROLL: formado por 66 pacientes en las que se realizó la localización radiodirigida (técnica ROLL).
- Grupo GM: formado por 68 pacientes en las que se realizó la localización estándar mediante guía metálica.

Las pacientes estudiadas fueron diagnosticadas y tratadas en la UPM del HUGTIP. El estudio conformaba una muestra de un total de 540 pacientes con cáncer de mama atendidas en la UPM de nuestro hospital desde mayo del 2004, hasta abril del 2007. En todos los casos se estableció una estrecha colaboración entre todos los servicios médicos implicados en la atención de las pacientes: cirugía, radiología, medicina nuclear y anatomía patológica. Un especialista de Radiología y dos especialistas de Cirugía con extensa experiencia en patología mamaria participaron en el estudio.

Todas las pacientes estudiadas dieron su consentimiento oral tras ser informadas con detalle de las características del estudio.

6.1.1 Criterios de inclusión

Fueron incluidas en el estudio las pacientes con cáncer de mama no palpable, con diagnóstico de malignidad establecido tras PAAF o BAG mediante control por estereotaxia o ecografía, sin adenopatías ganglionares axilares afectas y con indicación de tratamiento quirúrgico primario y BGC.

6.1.2 Criterios de exclusión

Se tuvieron en cuenta criterios estrictos en la selección de las pacientes. Se consideraron criterios de exclusión, los casos de cáncer de mama palpables que no precisaron localización preoperatoria y todos los casos no tributarios de BGC según los protocolos establecidos. También fueron excluidas las pacientes con adenopatías axilares sospechosas clínica o ecográficamente y confirmada su afectación metastásica preoperatoria mediante PAAF guiada por ecografía. Otras causas de exclusión fueron, las neoplasias multicéntricas, pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o diseminado en el momento del diagnóstico, la biopsia quirúrgica excisional previa de la tumoración, la cirugía no oncológica mamaria previa, la cirugía o radioterapia axilar previa, el embarazo y la quimioterapia neoadyuvante previa.

6.1.3 Consideraciones éticas

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestro hospital. Se incluyeron aquellas pacientes que consintieron entrar en el estudio, después de ser convenientemente informadas de las características del mismo y de la confidencialidad de los datos y tras la firma del consentimiento informado (Apéndice).

6.2 Método

Describimos la metodología desarrollada en el presente estudio

6.2.1 Procedimiento general

Los pasos seguidos en la valoración de cada paciente han sido los siguientes:

- A) Selección según los criterios de aceptación

- B) Explicación a la paciente de la técnica de localización empleada para el marcaje preoperatorio de la lesión mamaria y de los posibles efectos adversos para su valoración.
- C) Consentimiento informado de la paciente.
- D) Realización de la técnica de localización en la Unidad Diagnóstica de la UPM con la inyección del radiotrazador o la colocación de la guía metálica bajo control mediante ecografía o mamografía (estereotaxia) y la posterior exéresis de la lesión mamaria en quirófano, y recogida de los datos sobre la eficacia y morbilidad de la técnica. Ambas técnicas de localización fueron realizadas preferentemente mediante guía ecográfica, realizándose bajo control por estereotaxia en caso de no visualizarse la lesión por ecografía.

6.2.2 Recogida de datos

A cada una de las 134 pacientes se le tomaron datos sobre las siguientes variables (Apéndice):

6.2.2.1 Datos clínicos y radiológicos

- Datos descriptivos de la paciente: se anotó la edad y la localización de la lesión en la mama.
- Hallazgos mamográficos: se recogieron la forma de presentación (nódulo, microcalcificaciones, distorsión focal, asimetría focal, mixto), su localización y tamaño de la lesión en el estudio radiológico.
- Método diagnóstico: PAAF o BAG.
- Técnica de imagen empleada para el control de la localización: se anotó si la localización se realizó mediante control por ecografía o estereotaxia.
- Procedimiento de localización: se recogieron los tiempos empleados en el marcaje de la lesión y posibles complicaciones durante su realización. La duración de la localización de la LMNP fue calculada desde el momento en que la paciente se posicionó en la camilla en las salas de mamografía o ecografía

hasta la finalización de la inyección del radiotrazador o la colocación de la guía metálica.

- Radiografía de la pieza quirúrgica: tras la exéresis quirúrgica de la lesión se comprobó, mediante la realización de la radiografía de la muestra, la inclusión de la lesión. Se realizaron dos proyecciones radiológicas ortogonales (CC y ML) de la muestra y se determinaron las siguientes medidas: la distancia máxima del centro de la lesión al margen de la pieza quirúrgica, que indicaba la cantidad de tejido extraido (se registró como distancia máxima radiológica), y la diferencia entre la máxima y mínima distancia del borde de la lesión al margen de la pieza, que indica en centraje de la lesión dentro de la pieza (se registró como concentricidad radiológica). También se realizó ecografía de la pieza en aquellos casos en los que la localización fue bajo control ecográfico. Se consideró como margen libre, la distancia de al menos 1 cm desde el borde de la lesión hasta el borde de la pieza, tanto en el estudio radiológico como en el patológico.

6.2.2.2 Datos quirúrgicos

- Tiempo empleado en la exéresis quirúrgica de la lesión: se recogieron los tiempos empleados en la realización de la biopsia quirúrgica de la lesión. La duración del tiempo quirúrgico se estableció desde el momento de la realización de la incisión quirúrgica cutánea en la mama, recogido en el gráfico de la anestesia, hasta completar la excisión de la pieza quirúrgica.
- Necesidad de reintervención en un segundo tiempo quirúrgico: se registraron las pacientes que necesitaron una segunda intervención quirúrgica debido a márgenes afectos objetivados en el estudio anatomo-patológico.
- Detección y BGC: se recogieron los datos correspondientes al número de casos en los que se localizó el GC y los fallos en su localización.

6.2.2.3 Datos anatomicopatológicos

- El estudio anatomicopatológico de la LMNP fue realizado en todos los casos de forma diferida, no realizándose estudio peroperatorio de los márgenes de excisión. Los márgenes fueron considerados “negativos”, tanto para el carcinoma invasivo como el carcinoma in situ, cuando eran mayores de 1 cm de los bordes de la pieza quirúrgica en el diagnóstico histológico final.
- En el examen anatomicopatológico se registraron, junto con los parámetros patológicos estándar (tamaño tumoral, tipo y grado histológico, invasión linfática, vascular y perineural, márgenes de resección, receptores hormonales peso y del espécimen), datos específicos propuestos en este estudio, para la comparación de ambos grupos. Así, de igual forma que en el estudio radiológico de la pieza quirúrgica, se determinó la distancia máxima del centro de la lesión al margen de la pieza quirúrgica, que indicaba la cantidad de tejido excidido (se registró como distancia máxima patológica), y la diferencia entre la máxima y mínima distancia del borde de la lesión al margen de la pieza, que indica en centraje de la lesión dentro de la pieza (se registró como concentricidad patológica).
- Se recogieron los datos respecto a la BGC: casos positivos y negativos, localizaciones extraaxilares del GC y resultados del Vaciamiento Ganglionar Axilar en los casos en los que fue necesario su realización..

6.2.3 Técnicas de localización utilizadas

Seguidamente se describe el material y las dos técnicas utilizadas para localización preoperatoria y exéresis quirúrgica del cáncer de mama oculto.

6.2.3.1 Técnica de localización radiodirigida (Técnica ROLL)

Se describe el material utilizado y la descripción del procedimiento de esta nueva técnica de localización preoperatoria.

Material utilizado

- Radiotrazador: Para la radiolocalización de la lesión mamaria se administró un compuesto coloidal marcado con 99m Tc que sirvió a la vez para el estudio de la BGC. 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 99m 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.
- Jeringuilla de 2 ml y aguja fina de 25G, con una longitud de 10 cm (aguja intrarraquídea), para la inyección intralesional del trazador.
- Técnica de imagen para control de la inyección del trazador: mamógrafo (MammoDiagnost UC, Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda) con estereotaxia analógica (Citoguide, Smith-Roentgen, Frankfurt, Alemania) y un ecógrafo (Sequoia 512 Imagegate, Acuson Corporation, Mountain View, California, USA) con sonda de 13 MHz.
- Gammacámara de un único cabezal detector, modelo CamStar^R (General Electric) para la realización de la Linfogammagrafía quirúrgica, con el fin de realizar la detección de la LMNP y la localización del GC.

- Sonda de detección gamma portátil, modelo Navigator GPS (USSCC-Tyco) con cabezales de 11 mm de diámetro, para la detección intraoperatoria de la LMNP y del GC.

Procedimiento preoperatorio

- La administración del radiotrazador se realizó entre 3-22 horas antes de la intervención quirúrgica.
- Asepsia: se pinzeló la superficie cutánea de la mama con alcohol.
- Inyección del trazador intratumoral bajo control por estereotaxia o ecografía. El volumen total del radiotrazador fue de 0,4 ml inyectado mediante una jeringuilla de 2 ml y una aguja de 25G, con una longitud de 10cm. Dado el calibre de la aguja no precisó administración previa de anestesia subcutánea. En los casos de presentación con microcalcificaciones extensas ($> 3,5$ cm), la dosis del radiotrazador fue repartida en varios puntos de la lesión mediante control por estereotaxia.
- Verificación de la correcta inyección intralesional del trazador: cuando fue utilizada la ecografía como guía de la inyección del trazador, la correcta localización del trazador fue verificada como un aumento de la ecogenicidad en el interior de la lesión (Figura 3). Cuando se realizó la localización mediante estereotaxia se inyectó el trazador mezclado con una pequeña cantidad (0,2 ml) de medio de contraste yodado no iónico hidrosoluble (Iopamiro 300), que al ser radiopaco permitió verificar la correcta localización del contraste dentro de la lesión (Figura 4). Para ello realizaron dos proyecciones mamográficas ortogonales (proyección craneo-caudal y lateral) dentro de los 5 minutos posteriores a la punción.

Figura 3. Comprobación ecográfica de la inyección del trazador en la Técnica ROLL

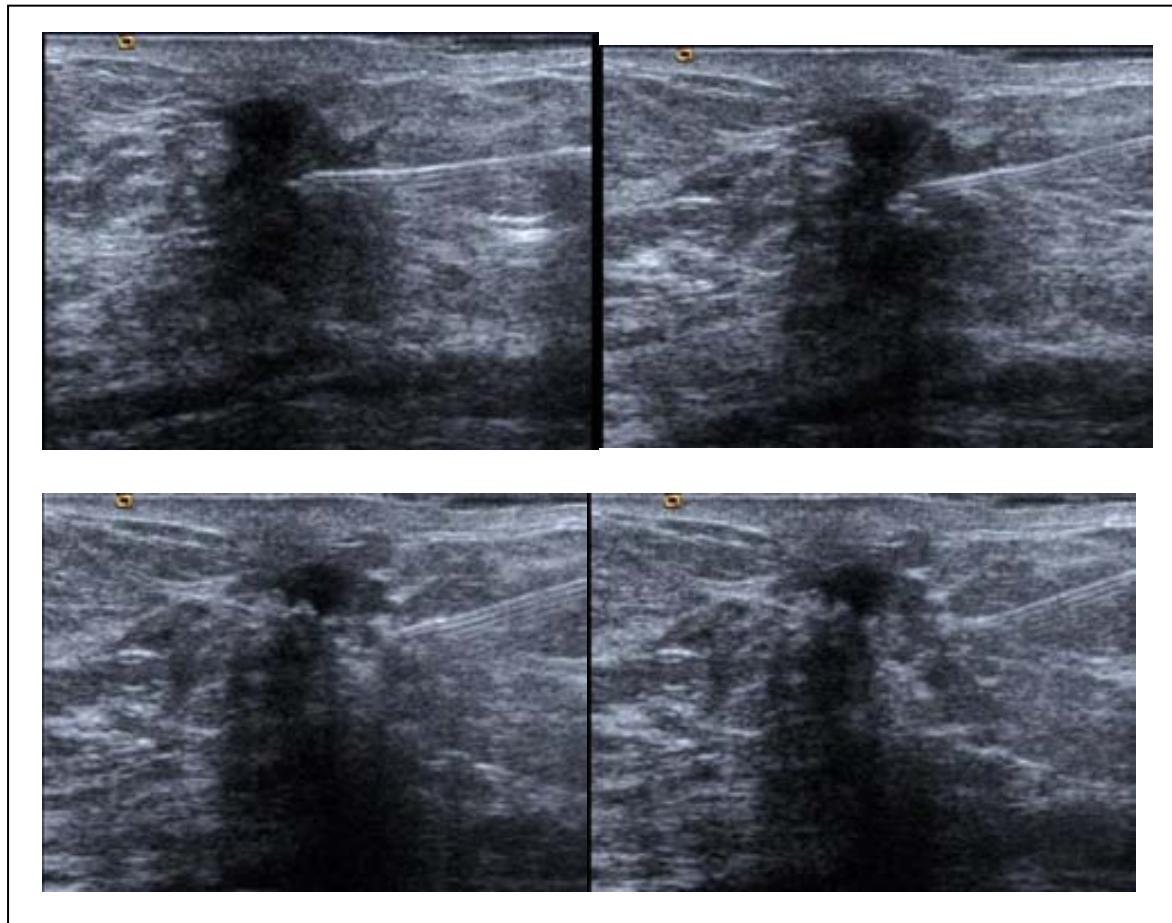
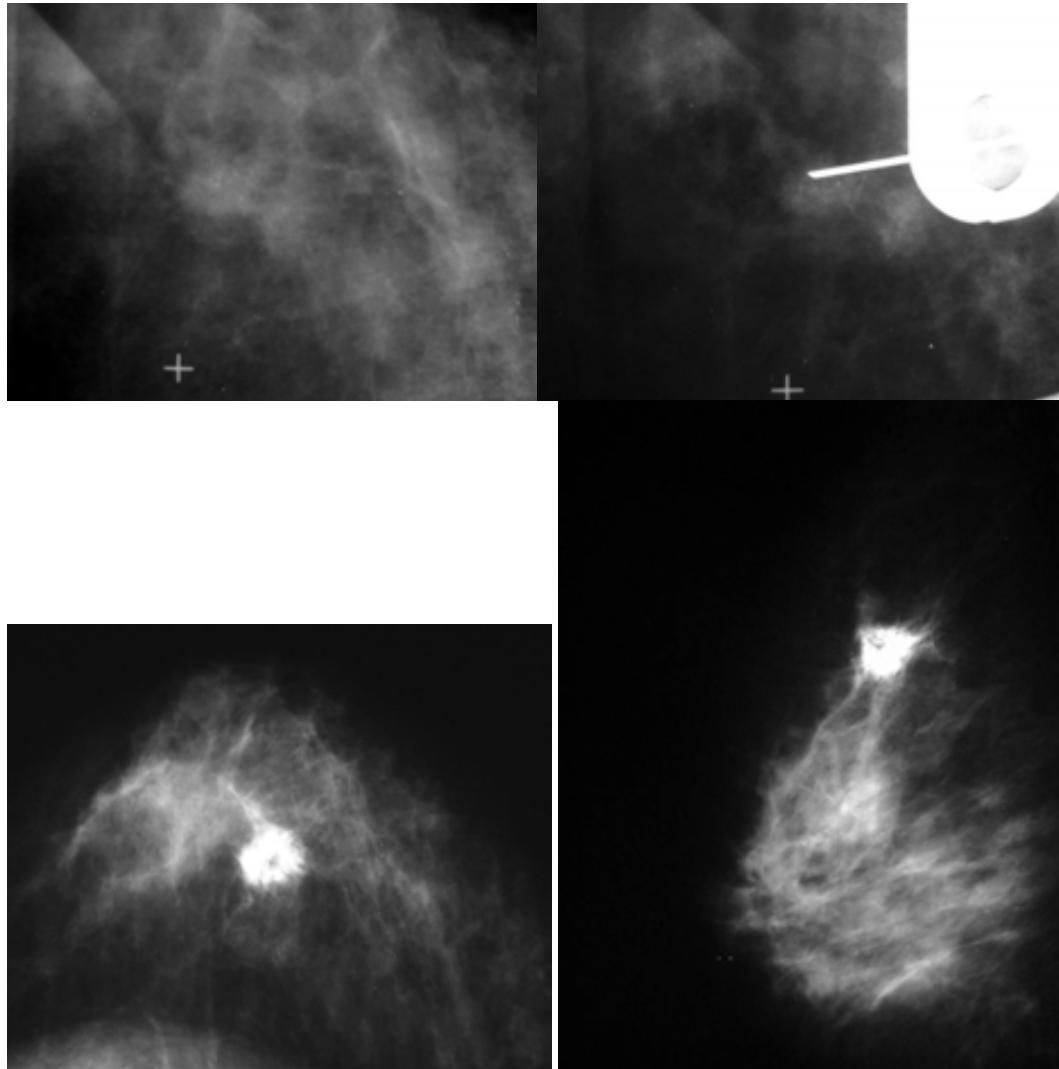


Figura 4. Comprobación mamográfica de la inyección del trazador en la Técnica ROLL. Combinación del trazador con contraste yodado no iónico hidrosoluble



- En todos los casos se realizó la linfogammagrafía prequirúrgica, con un mínimo de 2 horas después de la administración del trazador a un máximo de 20 horas. Ésta permitió la localización de la lesión mamaria y el GC marcándose con un rotulador el punto cutáneo de acceso quirúrgico más directo, con el fin de acotar la incisión en quirófano.

Procedimiento quirúrgico

- La localización de la LMNP y la BGC se realizó durante el mismo acto quirúrgico en todas las pacientes. Inicialmente se procedió a la localización y BGC bajo control con la sonda gamma. Tras la biopsia, el/los GC fueron convenientemente identificados y remitidos al departamento de anatomía patológica para su valoración peroperatoria.
- Posteriormente, estando la paciente bajo anestesia general, se inició el procedimiento quirúrgico estándar para el tratamiento del cáncer de mama.
- Mediante la misma sonda gamma se identificó el punto cutáneo de mayor actividad radioactiva, que corresponde al lugar de la lesión mamaria y se realizó la incisión cutánea.
- Posteriormente con los movimientos de la sonda en el interior se fueron determinando los márgenes de la pieza mediante la caída del conteo de la actividad radiactiva (del 10%).
- Despues de extirpar la muestra, la sonda se utilizó para la identificación del tumor “ex vivo”, para después descartar la persistencia de radioactividad residual significativa (aproximadamente al 10% de la actividad máxima), en el lecho quirúrgico, ampliando la excisión en caso de haberla.
- Finalmente, una vez realizada la tumorectomía, la pieza quirúrgica resecada y perfectamente orientada en el espacio, mediante varios puntos de sutura corto y largo que indicaban los extremos externo y posterior de la pieza, se envió al departamento de radiología donde se realizó una radiografía de la muestra para confirmar la inclusión de la lesión en su interior y determinación de márgenes radiológicos. Adicionalmente se marcó con una aguja intramuscular la lesión para facilitar la localización y el estudio anatopatológico.

6.2.3.2 Técnica de localización mediante Guía metálica

Se detalla el material utilizado y la descripción del procedimiento preoperatorio y quirúrgico.

Material utilizado

- Radiotrazador: compuesto coloidal marcado con 99m Tc para la localización y BGC. Previa a la colocación de la GM de realizó la inyección intralesional del radiotrazador guiada por técnica de imagen, mediante aguja fina de 25G, con la finalidad de localización y BGC.
- Guía metálica: El tipo de GM empleada fue el alambre con extremo distal doble curvo reposicionable (Bard^R DualokTM, Covington, GA, USA) alojado en el interior de una aguja de 20G, para la localización y biopsia quirúrgica de la lesión mamaria.
- Anestesia subcutánea: mepivacaina al 2%, 3-5 ml.
- Al igual que con la técnica de ROLL, la localización mediante GM se realizó bajo control mediante ecografía o estereotaxia, utilizándose los mismos medios técnicos.

Procedimiento preoperatorio

- La localización mediante GM se realizó en todas las pacientes el mismo día de la intervención quirúrgica (aproximadamente 3 horas antes).
- Antes de la colocación de la GM de realizó la inyección intralesional del radiotrazador guiada por técnica de imagen (estereotaxia o ecografía), con la finalidad de localización y BGC.
- Inmediatamente después de realizar la inyección del trazador, y previa anestesia subcutánea del punto de entrada cutáneo, se introducía la GM bajo control por métodos de imagen (estereotaxia o ecografía), atravesando la lesión, sin sobrepasarla más de 1 cm. Se buscó la vía de entrada más corta para acceder a la LMNP, que se marca con una cruz cutánea. Para las

microcalcificaciones extensas ($> 3,5$ cm) se utilizaron varias guías a modo de “corchetes” (bracketing) para delimitar los extremos de la lesión y facilitar su exéresis quirúrgica.

- La correcta posición de la GM se comprobó mediante la realización de proyecciones mamográficas ortogonales CC y ML, o por valoración de la imagen ecográfica en tiempo real (figura 5).
- En todos los casos se realizó la linfogammagrafía prequirúrgica, con un mínimo de 2 horas después de la administración del trazador, y previa a la intervención quirúrgica, que permitió la localización del GC.

Procedimiento quirúrgico

- Al igual que técnica ROLL, la intervención quirúrgica se inició con la BGC guiada con la sonda gamma, para el estudio anatomo-patológico peroperatorio del GC. Tras la biopsia, el/los GC fueron convenientemente identificados y remitidos al departamento de anatomía patológica para su valoración peroperatoria.
- Posteriormente se realiza la exéresis quirúrgica de la lesión mamaria marcada con la GM. Ésta se utilizó en el acto intraoperatorio como guía para el cirujano, en la disección del tejido mamario hasta localizar la punta del alambre, que sirvió de referencia para realizar la exéresis del tumor.
- Finalmente, una vez realizada la tumorectomía, la pieza quirúrgica resecada y perfectamente orientada en el espacio, mediante varios puntos de sutura corto y largo que indicaban los extremos externo y posterior de la pieza, se envió al departamento de radiología donde se realizó una radiografía de la muestra para confirmar la inclusión de la lesión en su interior y determinación de márgenes radiológicos.

6.2.3.3 Valoración de la técnica de localización por la paciente

Tras el marcaje preoperatorio de la lesión mamaria mediante control por ecografía o estereotaxia, se registró la valoración de la paciente respecto a las molestias sufridas

durante el procedimiento. Se dieron tres opciones: no molestias o mínimas (leve), dolor moderado (moderado) y molestias severas (severo). Se anotaron las complicaciones aparecidas durante o tras su realización (cuadro vasovagal y hematoma).

6.2.4 Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño de muestra necesario se consideró una proporción de efectividad similar para ambos métodos, ROLL o GM, que en el peor esperable sería del 80%. Se estableció como clínicamente significativa una diferencia del 20%. Asimismo se fijó inicialmente como probabilidad de cometer un error de tipo I un valor de α de 0,10 (bilateral) y de cometer un error β de 0,20 (potencia =80%). Con estos parámetros preestablecidos se obtuvo un tamaño de muestra suficiente de 128 casos totales. La inclusión de los pacientes en los dos grupos de estudio se llevó a cabo mediante tablas de aleatorización.

Las variables de estudio se relacionaron con la descripción clínica de los pacientes y con la valoración de la efectividad de ambas técnicas, objeto del presente estudio.

6.2.4.1 Estadística descriptiva

Inicialmente se llevó a cabo un análisis descriptivo de todas las variables de interés para ambos grupos de estudio.

Las variables se presentan como estadísticos fundamentales. Los estadísticos se distinguieron según el tipo de variable.

Para variables cuantitativas

Se presentaron con, al menos, una medida centralización y una de dispersión. Estas fueron para centralización: Media y Mediana; y para dispersión: Desviación Estándar (DE) y Extremos.

Para variables cualitativas

Se presentaron por medio de su frecuencia absoluta y relativa:

- Frecuencia absoluta: corresponde al número de casos
- Frecuencia relativa: de una variable respecto al número total

6.2.4.2 Estadística inferencial

La valoración de la asociación entre las variables se realizó mediante test de Chi-cuadrado (chi), en el caso de comparación entre variables cualitativas, y test de la T de Student (T), para la comparación entre variables cuantitativas o una variable cuantitativa y una cualitativa, de dos categorías. En caso de no cumplirse las condiciones de aplicación estaba previsto el uso de pruebas no paramétricas. Para las distintas pruebas analíticas se aceptó, como nivel de significancia estadística, un valor de p inferior a 0,05.

6.2.4.3 Hardware y software

Los datos de las variables de estudio se recogieron en una base de datos informatizada - Microsoft Access 2000.

El análisis de los datos se realizó mediante el paquete informático SPSS v17.

7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

Como se ha mencionado en el apartado de material y métodos, la población estaba formada por un total de 134 pacientes repartidas en dos grupos:

- Grupo ROLL: formado por 66 pacientes en las que se realizó la localización radiodirigida (técnica ROLL).
- Grupo GM: formado por 68 pacientes en las que se realizó la localización estándar mediante guía metálica.

Se realizó el análisis descriptivo y comparativo entre las variables de interés.

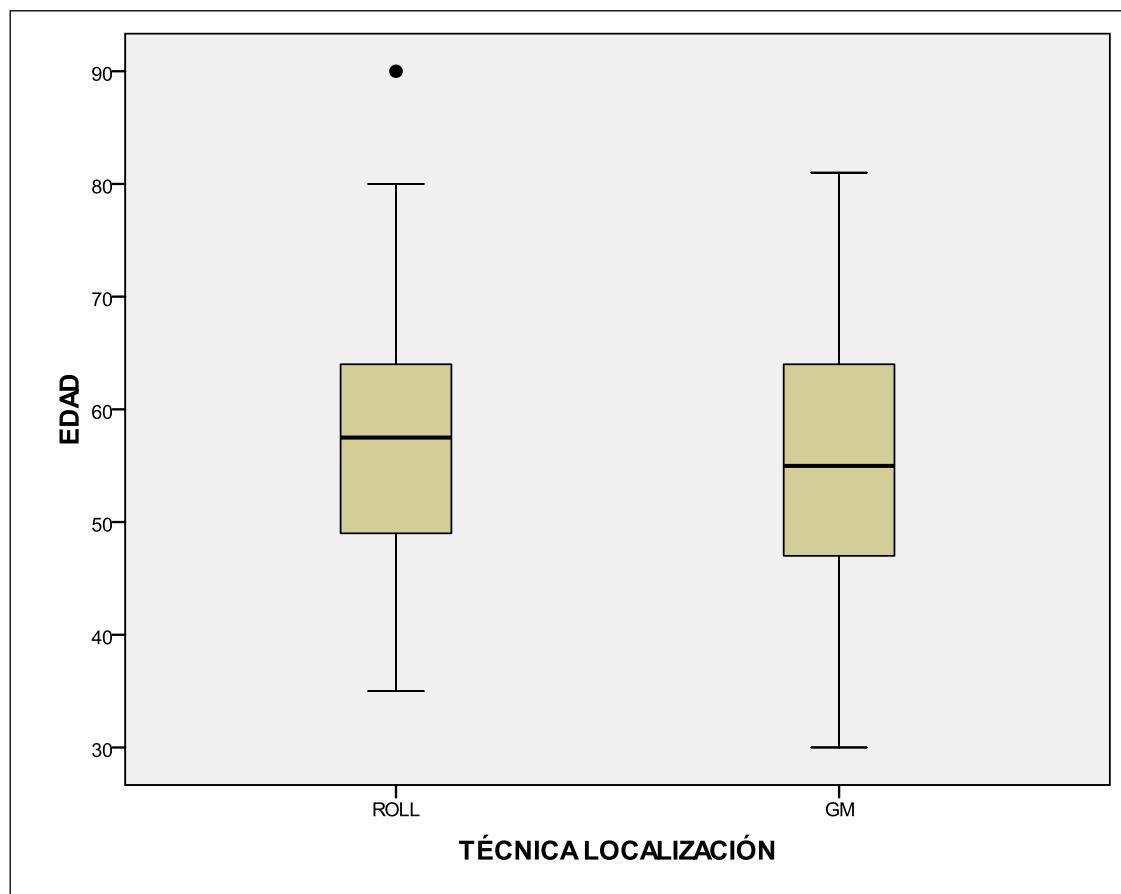
7.1 Resultados clínicos y radiológicos

Los dos grupos fueron homogéneos en cuanto a edad de presentación. No hubo diferencias significativas en la edad de la paciente ($t=0,612$; $p=0,542$), con una edad media de presentación global de 57 años, con una desviación estándar de 11,1, siendo para el Grupo ROLL de 57,6 años y DE de 10,5 y para el Grupo GM de 56,4 años y DE de 11,8 (Tabla 14 y Figura 6).

Tabla 14. Datos demográficos: edad

Técnica	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	P
ROLL	66	57,59	10,48	57,50	35	90	
GM	68	56,41	11,77	55,00	30	81	ns
Total	134	57,00	11,12	56,00	30	90	

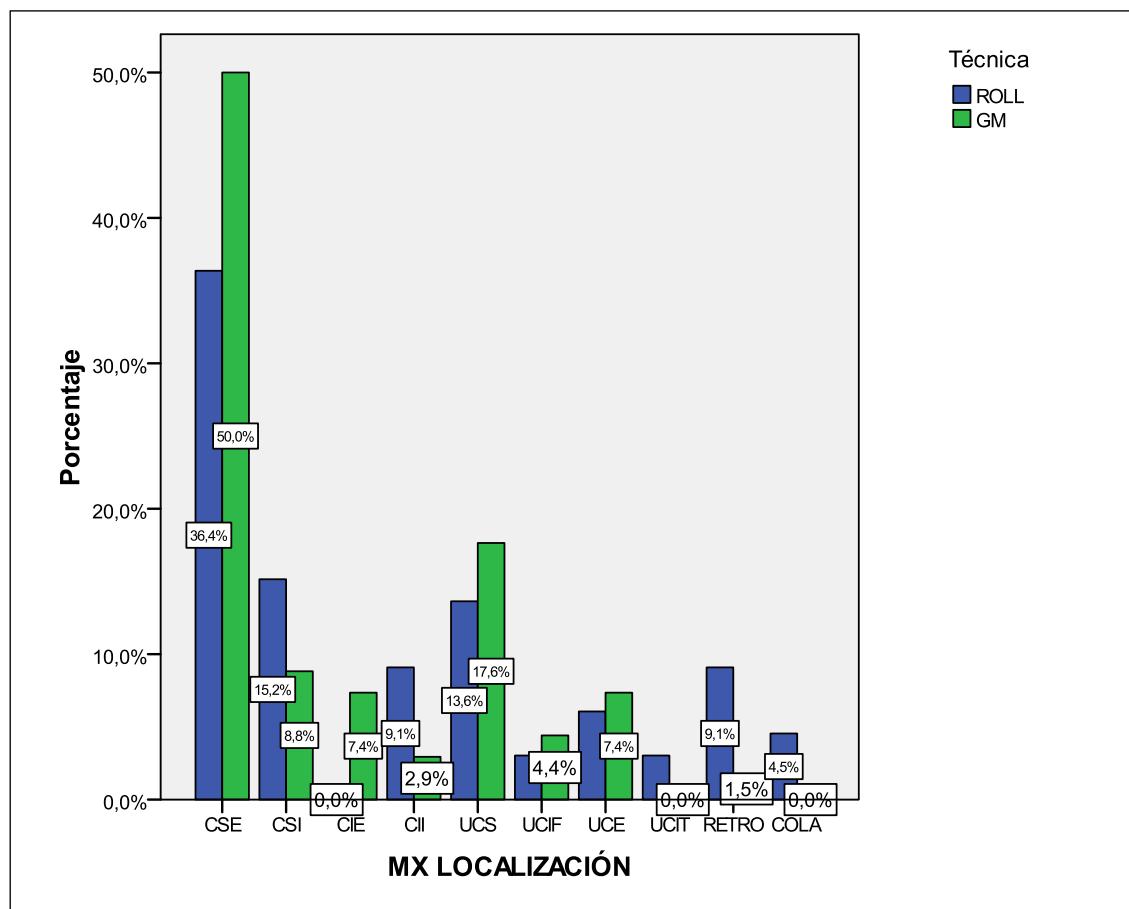
Figura 5. Edad. Boxplot



Todas las lesiones se identificaron por mamografía . En 5 casos (3 del grupo ROLL y 2 del grupo GM), correspondientes a áreas de distorsión (4) y asimetrías focales (1), la lesión se identificaba solo en una proyección mamográfica. En estos casos se pudo detectar la lesión por ecografía.

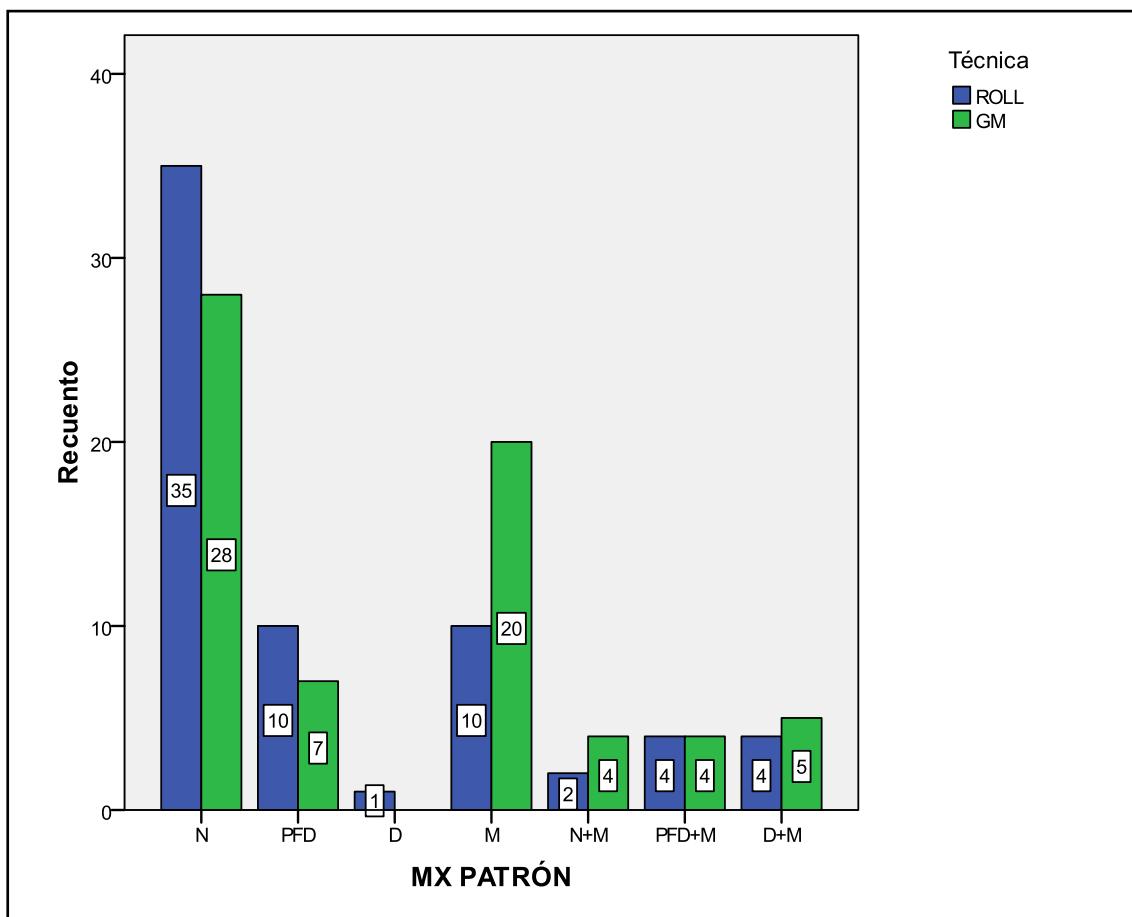
La localización y características mamográficas de la LMNP no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos de estudio (Figuras 7 y 8) . Del total de 134 pacientes, la localización mamográfica más frecuentemente observada de la LMNP fue en el cuadrante supero-externo (CSE), con 24 casos (36,4%) en el Grupo ROLL y 34 casos (50%) en el Grupo GM ($\chi^2=0,920$; $p=0,337$).

Figura 6. Diagrama de barras. Localización mamográfica



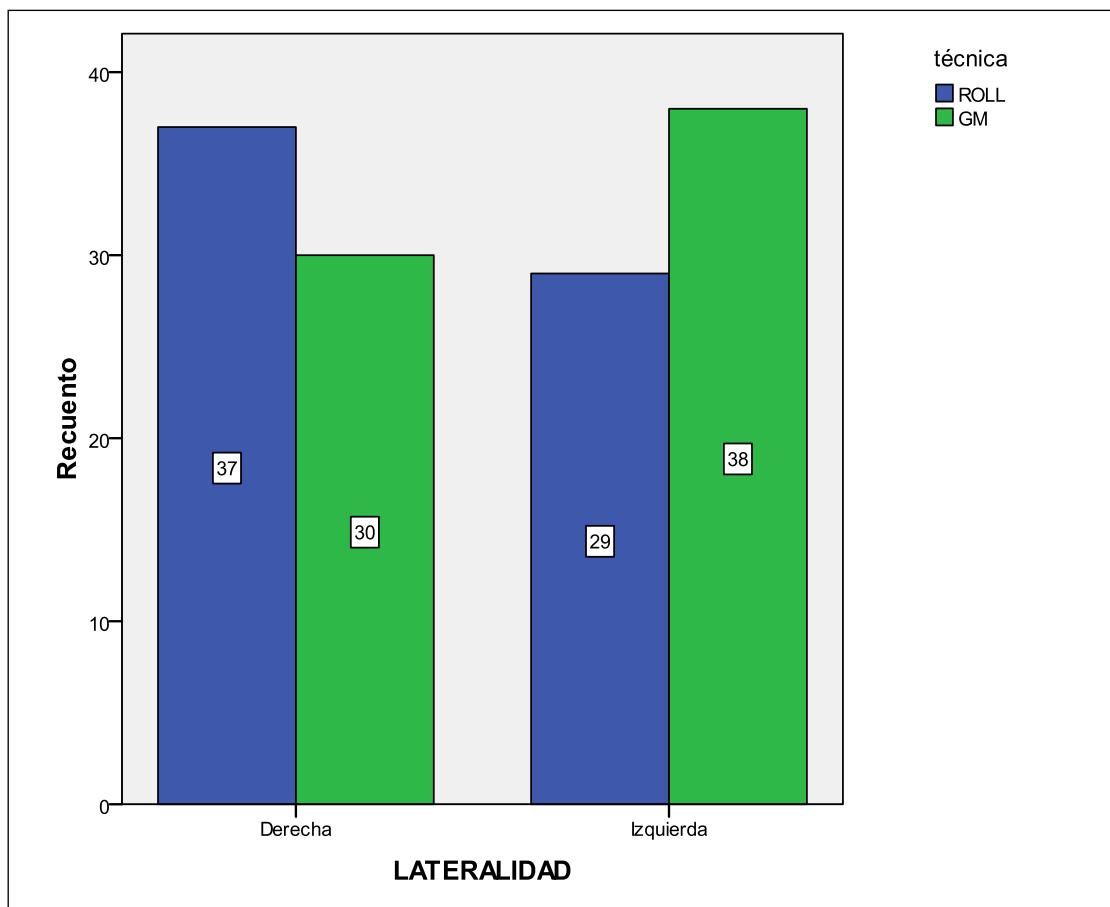
La presentación mamográfica no mostró diferencias significativas en ambos grupos ($\chi^2=0,920$; $p=0,381$). La forma más frecuente fue en forma de nódulo, con 35 casos (53%) en el Grupo ROLL y 28 casos (41,2%) en el grupo GM, seguida de las microcalcificaciones, con 10 casos (15,2%) en el Grupo ROLL y 20 casos en el Grupo GM (29,4%) y de la distorsión focal, con 10 casos en el Grupo ROLL (15,2%) y 7 casos en el Grupo GM (10,3%).

Figura 7. Diagrama de barras. Patrón presentación mamográfica



No hubo diferencias significativas respecto a la mama afecta ($\chi^2=1,911$; $p=0,167$). En el grupo ROLL la lesión mamaria se localizó en la mama derecha en 37 casos (56,1%) y en la mama izquierda en 29 casos (43,9%). En el grupo GM la afectación fue mayor en la mama izquierda con 38 casos (55,9%) y 30 casos (44,1%) en la mama derecha (Figura 9).

Figura 8. Afectación mamaria, lateralidad



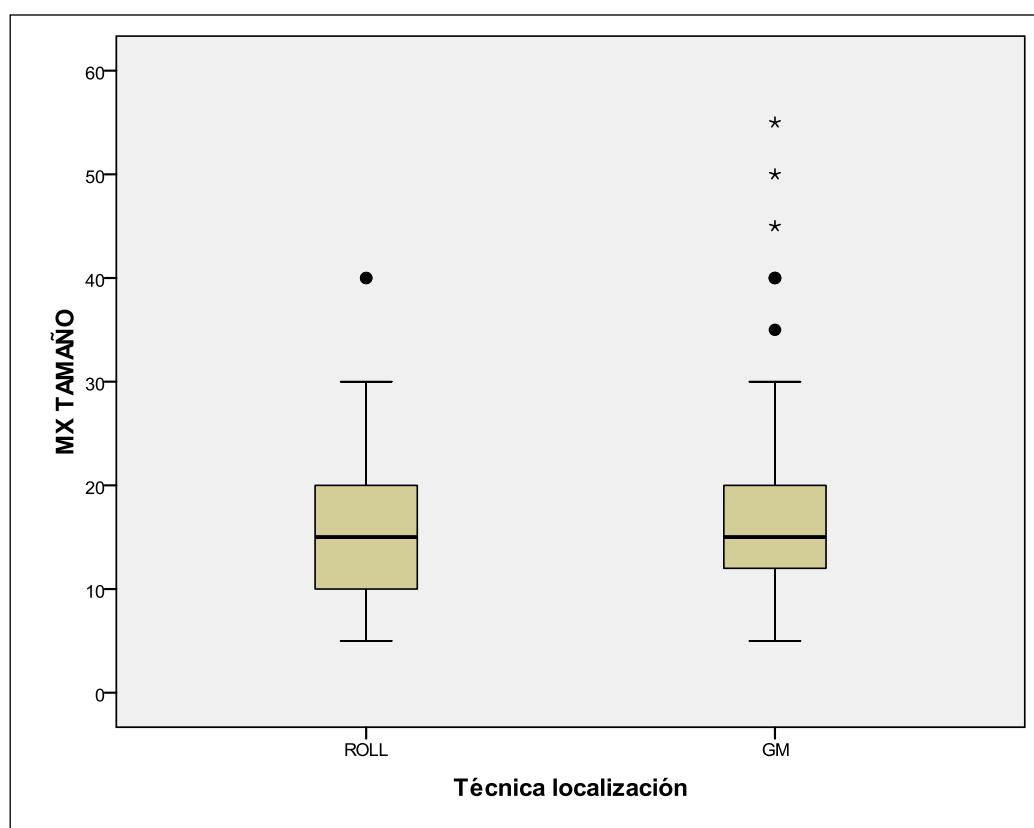
Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño de la lesión por mamografía ($t=1,253$; $p=0,212$), con un tamaño medio para el grupo ROLL de 16,3 mm y de 18,3 mm para el Grupo GM (Tabla 15). En el gráfico boxplot se

observa no obstante una mayor asimetría en la distribución de los resultados en el Grupo GM, con 4 casos alejados (por encima de 1,5 y 3 veces el intervalo intercuartil) y 3 casos extremos (más de 3 veces el intervalo intercuartil), mientras que en el Grupo ROLL solo se observaron dos casos alejados. En 7 casos correspondían a microcalcificaciones extensas ($>3,5$ cms), 5 casos en el Grupo ROLL y 2 casos en el Grupo GM (Figura 10).

Tabla 15. Tamaño mamográfico expresado en mm

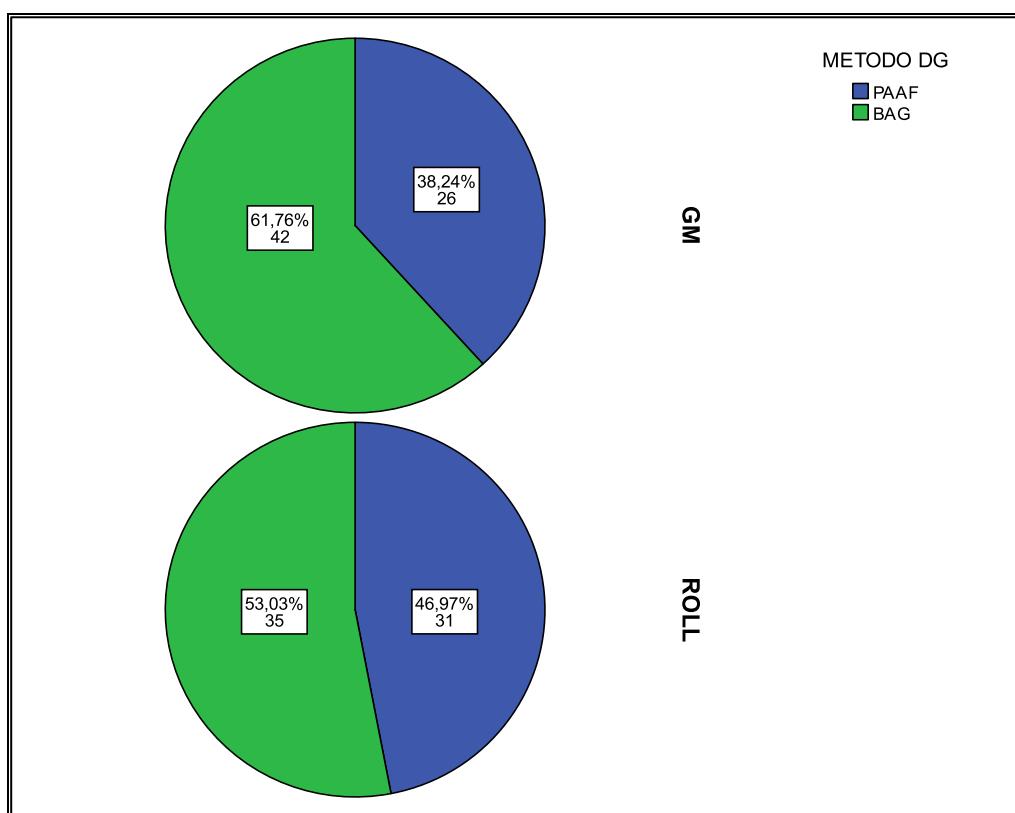
Técnica	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	P
ROLL	66	16,30	7,85	15,00	5	40	
GM	68	18,29	10,34	15,00	5	55	ns
Total	134	17,31	9,21	15,00	5	55	

Figura 9. Boxplot. Tamaño mamográfico



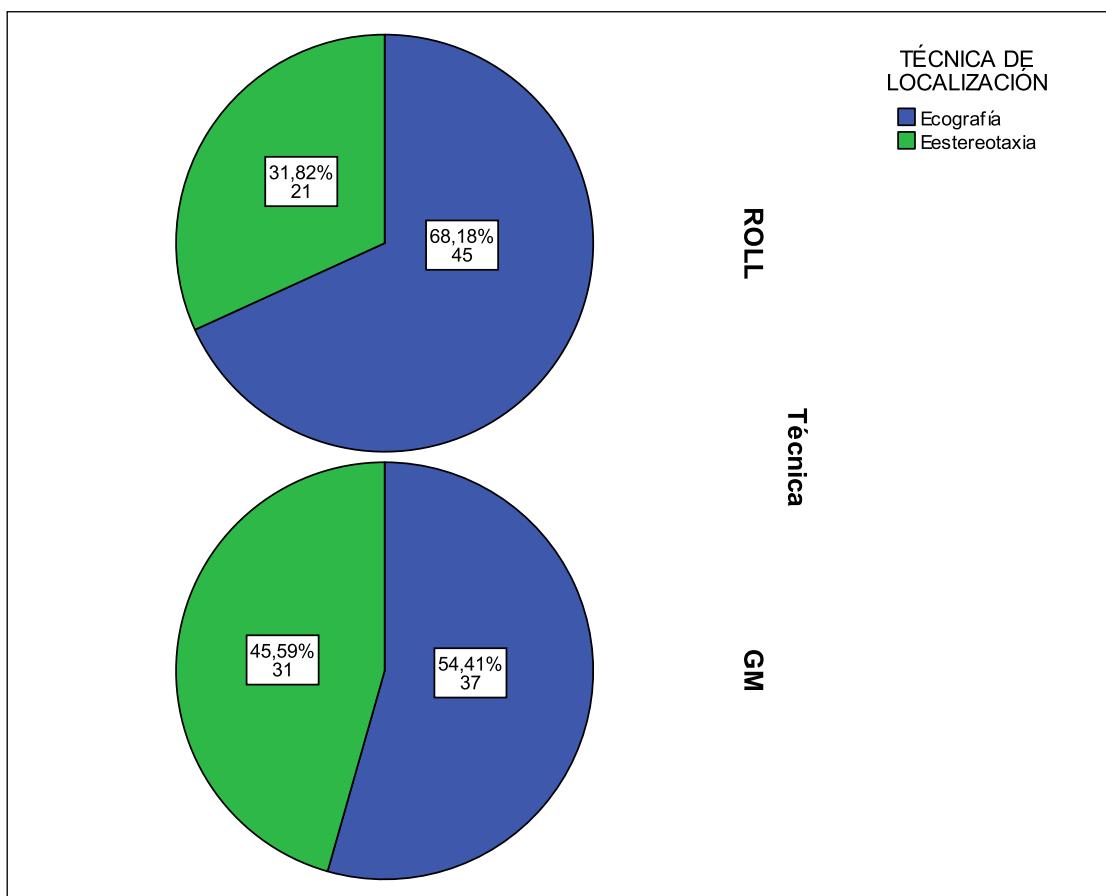
El diagnóstico de malignidad se realizó en ambos grupos mediante PAAF o BAG guiadas por ecografía o estereotaxia (Figura 11), sin diferencias significativas ($\chi^2=0,719$; $p=0,397$).

Figura 10. Método diagnóstico



La localización de la lesión se realizó en ambos grupos mediante control por ecografía o estereotaxia (Figura 12). En el Grupo ROLL se realizó la localización bajo control ecográfico en 45 casos y por estereotaxia en 21 casos. En el Grupo GM 37 casos se realizaron bajo control ecográfico y en 31 casos mediante estereotaxia ($\chi^2=2,674$; $p=0,102$).

Figura 11. Técnica de imagen para la localización

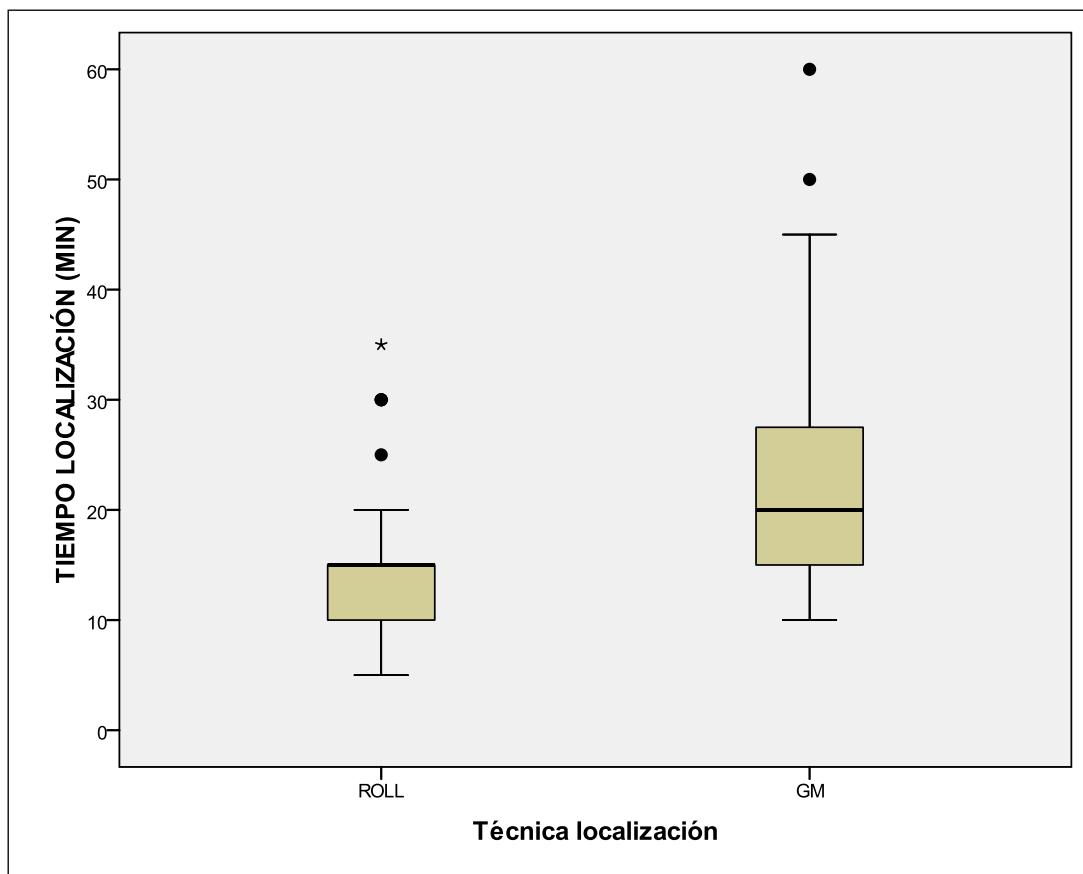


El tiempo empleado en el marcaje de la LMNP fue significativamente menor en el Grupo ROLL, que fue de 14,5 minutos frente a 20,9 minutos en el grupo GM ($t=4,481$; $p<0,001$). Esta diferencia fue más marcada cuando la localización se realizó mediante estereotaxia (Tabla 16 y 17 y Figura 13).

Tabla 16. Tiempo localización expresado en minutos

Técnica	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	P
ROLL	66	14,47	5,56	15,00	5	35	
GM	68	20,88	10,26	20,00	10	60	$p<0,001$
Total	134	17,72	8,86	15,00	5	60	

Figura 12. Boxplot. Tiempo localización.



La Tabla 17 resume los datos clínicos y radiológicos descritos previamente.

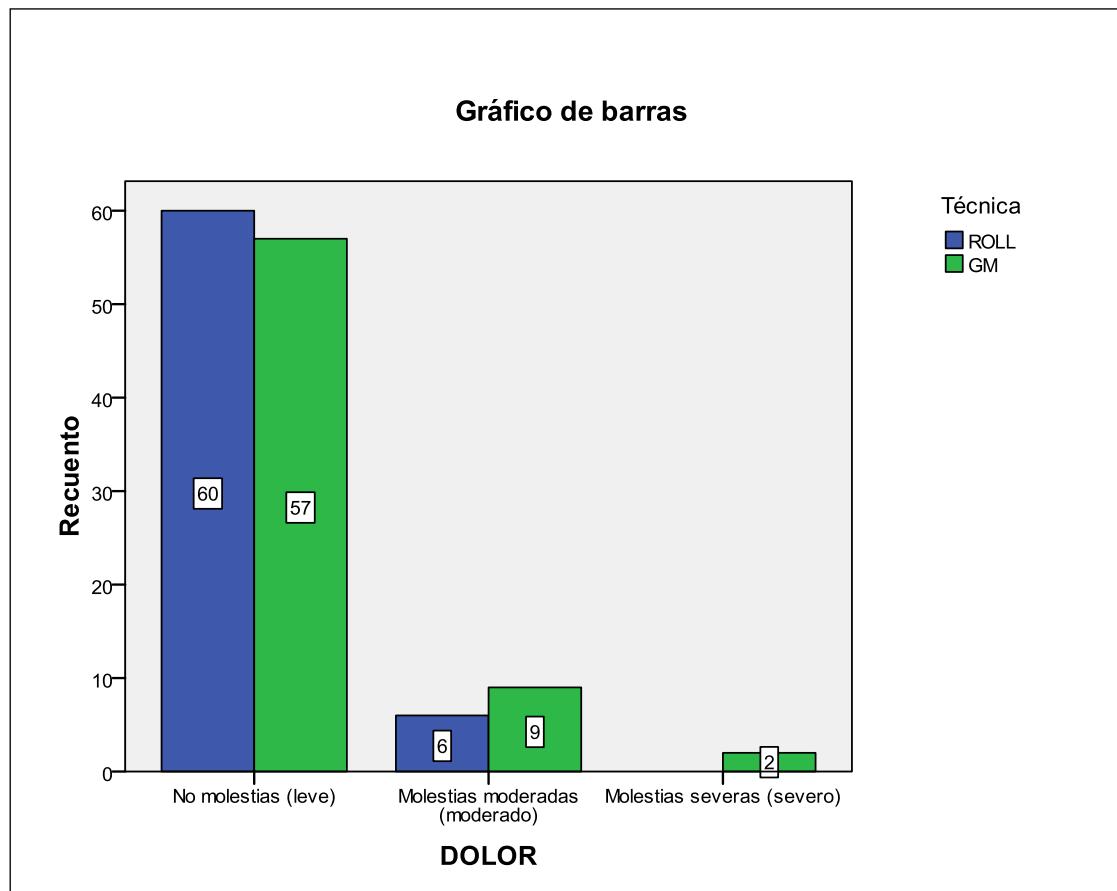
Tabla 17. Resumen de los datos clínicos y radiológicos

Variables	Total	ROLL(n=66)	GM(n=68)	P- valor
Nº pacientes	134	66	68	
Edad media pacientes(DE)	57 (DE:11,1)	57,6 (DE:10,5)	56,4 (DE:11,8)	0,542
Método diagnóstico:				
- PAAF	57	31	26	0,397
- BAG	77	35	42	
Hallazgos MX				
- Nódulo	63	35	28	
- Microcalcificaciones	30	10	20	
- Distorsión	17	10	7	0,381
- Asimetría	1	1	0	
- N+M	6	2	4	
- D+M	8	4	4	
- A+M	9	4	5	
Tamaño medio MX (mm)	17,2	16,3	18,3	0,212
Técnica de localización				
- Ecografía	82	45	37	0,102
- Estereotaxia	52	21	31	
Duración media del marcaje (min)	17,7 (8,9)	14,5 (DE:5,6)	20,9 (DE:10,3)	<0,001*
		14,4 (DE:5,7)	18,2(DE:8,6)	
		14,5(DE:5,2)	24(DE:11,2)	

DE: desviación estándar. MX: mamografía. N+M: nódulo + microcalcificaciones. D+M: distorsión + microcalcificaciones. A+M: asimetría + microcalcificaciones. * P<0,01 tras la comparación de ROLL con GM.

La valoración por parte de la paciente de las molestias (dolor) en el marcaje preoperatorio de la lesión mamaria con ambas técnicas no produjo diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=2,476$; $p=0,290$). En general ambos métodos de localización fueron bien tolerados por las pacientes, con molestias leves en la mayoría de casos (60 casos en el grupo ROLL y 57 casos en el grupo GM). El dolor fue moderado en 15 pacientes (6 con la técnica ROLL y 9 con GM), y solo dos casos la paciente manifestó un dolor severo, con cuadro vasovagal, que cedió espontáneamente. Ambas pacientes correspondieron al grupo GM (Figura 14).

Figura 13. Valoración del dolor



7.2 Resultados quirúrgicos

El planteamiento inicial fue realizar en todos los casos una cirugía conservadora. La localización preoperatoria de la lesión mamaria se realizó en ambos grupos mediante control por estereotaxia o ecografía. En 7 casos de microcalcificaciones extensas ($>3,5$ cms), 5/20 (25%) en el grupo GM y 2/10 (20%) en el grupo ROLL, localizadas mediante control por estereotaxia, precisaron respectivamente varias guías en los extremos de las mismas en forma de “corchetes” (bracketing wires) o reparto de la dosis del trazador en varios puntos distantes, que permitieron la exéresis completa de las mismas. Fue necesario un reajuste de la profundidad de la GM en 6/68 (8,8%).

La localización y exéresis del tumor fue posible y confirmada con en el estudio radiográfico de la pieza quirúrgica en todos los casos. La exéresis del tumor fue completa, es decir con márgenes de resección libres de neoplasia (≥ 1 cm) tras la primera intervención quirúrgica en 115 (85,8%) pacientes: 59/66 en el grupo ROLL y 56/68 en el grupo GM (Tabla 18 y Figura 15), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,357$; $\chi^2=0,847$). En los 19 casos restantes, 7/66(10,6%) del grupo ROLL y 12/68 (17,6%) del grupo GM los márgenes estaban afectos (Tablas 19).

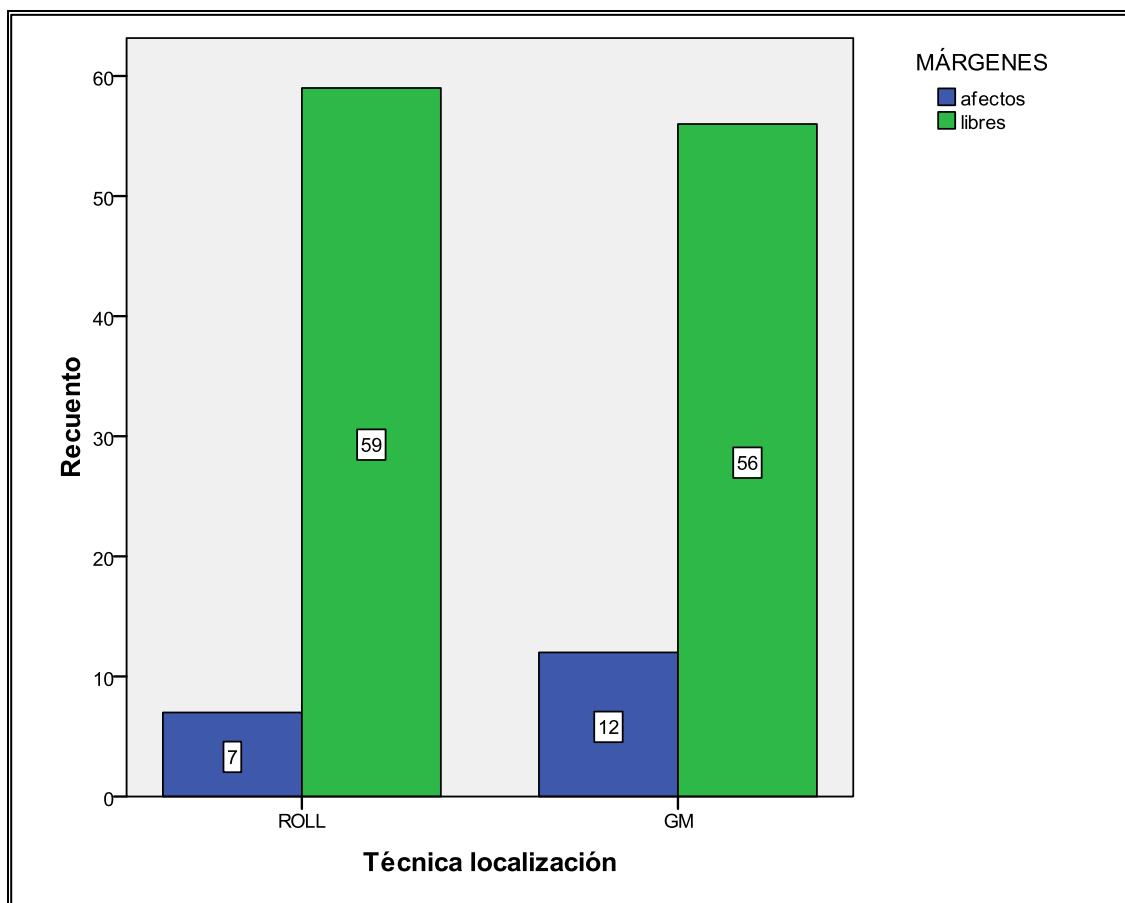
Tabla 18. Márgenes Quirúrgicos I

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Afectos	19	14,2	14,2	14,2
	Libres	115	85,8	85,8	100,0
	Total	134	100,0	100,0	

Tabla 19. Márgenes Quirúrgicos II

		MÁRGENES QUIRÚRGICOS		Total
		Afectos (%)	Libres(%)	
Técnica	ROLL	7 (10,6)	59 (89,4)	66
	GM	12 (17,6)	56 (82,4)	68
	Total (%)	19 (14,2)	115 (85,8)	134

Figura 14. Márgenes quirúrgicos



De los 19 casos con márgenes afectos, se realizó un segundo tiempo quirúrgico en 17 casos (6 en el grupo ROLL y 12 en el grupo GM), sin diferencias significativas ($\chi^2=2,109$; $p=0,146$) (Tabla 20). Dentro del grupo ROLL dos de las reampliaciones fueron negativas, realizándose no obstante en un caso mastectomía por decisión de la paciente. En las otras tres reampliaciones se realizó mastectomía por reampliación de márgenes positiva. En los dos casos restantes, en un caso se reconvirtió a mastectomía en el segundo tiempo quirúrgico, mientras que en otra paciente se optó por radioterapia por tratarse de focos de CDIS papilar a menos de 1 cm del margen. En el Grupo GM fue necesario realizar un segundo tiempo quirúrgico en 12 casos, siendo negativa en 6 casos y positiva en los otros 6 casos, que precisaron posteriormente mastectomía.

Tabla 20. Ampliación Segundo Tiempo Quirúrgico

Técnica	ROLL	Ampliación 2TQ			Total
		NEGATIVA	POSITIVA		
Técnica	ROLL	60	3	3	66
	GM	56	6	6	68
Total		116	9	9	134

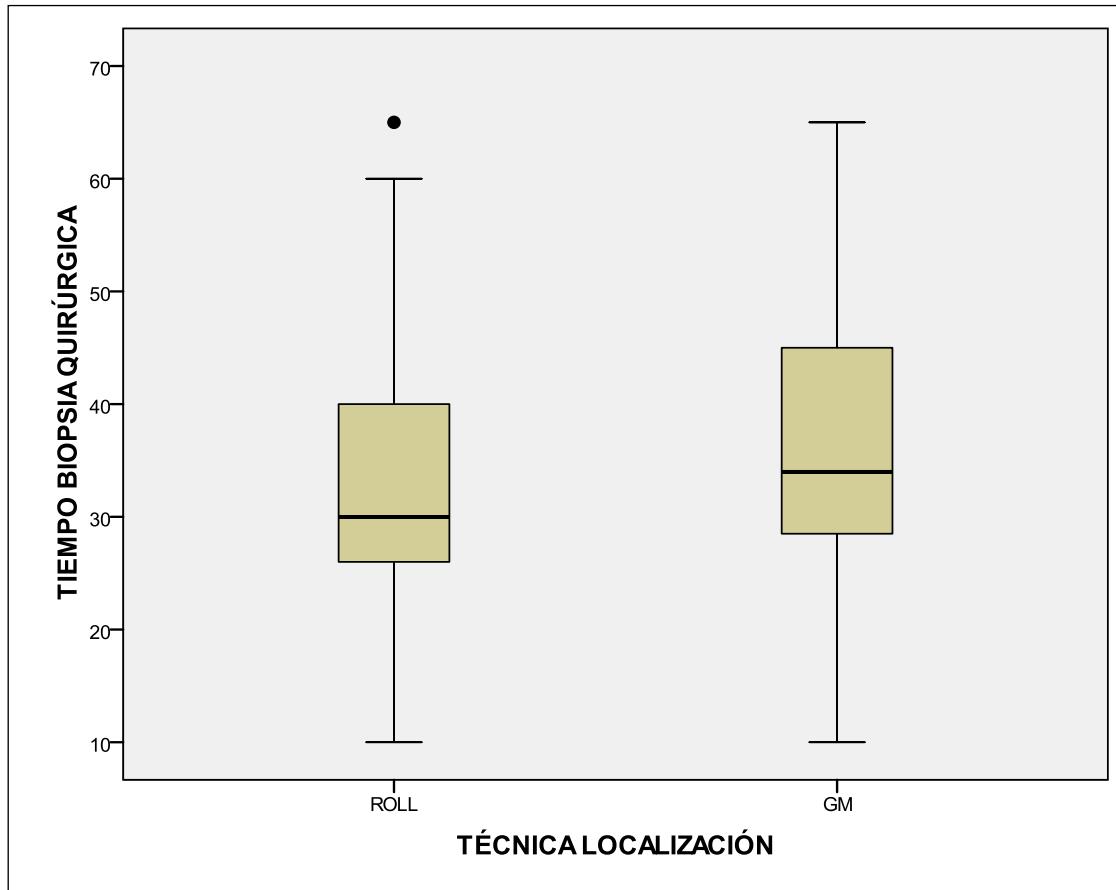
Se realizaron por tanto un total de 5 mastectomías en el Grupo ROLL, tres casos por márgenes quirúrgicos afectos en la reampliación, 1 caso de reconversión a mastectomía tras la primera intervención quirúrgica y un caso por decisión de la paciente a pesar de reampliación de márgenes negativa. En el Grupo GM se realizaron 6 mastectomías por márgenes positivos tras el segundo tiempo quirúrgico.

La duración media de la biopsia quirúrgica fue menor en el grupo ROLL (Tabla 21 y Figura 16), sin significancia estadística ($t=1,733$; $p=0,085$).

Tabla 21. Tiempo Quirúrgico expresado en minutos

Técnica	N	Media	DE
ROLL	66	32,77	12,08
GM	68	36,56	13,16
Total	134	34,69	12,74

Figura 15. Tiempo Quirúrgico. Boxplot



En el estudio de la radiografía de la pieza quirúrgica se observó que la distancia máxima del centro de la lesión al margen de la pieza quirúrgica, fue discretamente mayor en el grupo ROLL que en el GM (Tabla 22), con una distancia media de 41,2 y 40,97 mm respectivamente ($p=0,929$; $T=0,089$). La diferencia entre la máxima y mínima distancia del borde de la lesión al margen de la pieza (concentricidad) fue menor en el grupo ROLL que en el grupo GM (30 mm vs 31,6 mm), sin diferencias estadísticamente significativas ($t=0,904$; $p=0,588$) (Tabla 23).

Tabla 22. RX pieza quirúrgica. Distancia máxima (media) expresada en mm

Técnica	N	Media	DE
ROLL	66	41,21	15,69
GM	68	40,97	15,72
Total	134	41,09	15,65

Tabla 23. RX pieza quirúrgica. Concentricidad expresada en mm

Técnica	N	Media	DE
ROLL	66	30,05	16,72
GM	68	31,60	16,47
Total	134	30,84	16,55

Se resumen los resultados de los datos quirúrgicos en la Tabla 24.

Tabla 24. Resumen datos quirúrgicos

Variables	ROLL	GM	p
Localización quirúrgica de la lesión mamaria	100%	100%	ns
Exéresis completa en la primera IQ con márgenes libres	89,4%	82,4%	0,357
Reintervención (2º tiempo quirúrgico)	5(7,6%)	12 (17,6%)	0,146
Reconversión mastectomía dte 1ª intervención	1	0	
Mastectomías en conjunto	5	6	
Tiempo Biopsia Quirúrgica (minutos)	32,8 (DE: 12,1)	36,6 (DE: 13,2)	0,085
RX pieza Q: - Distancia máxima (media) - Concentricidad (media)	41,2 (DE:15,7) 30 (DE:16,7)	41 (DE:15,7) 31,6(DE:16,5)	0,929 0,588

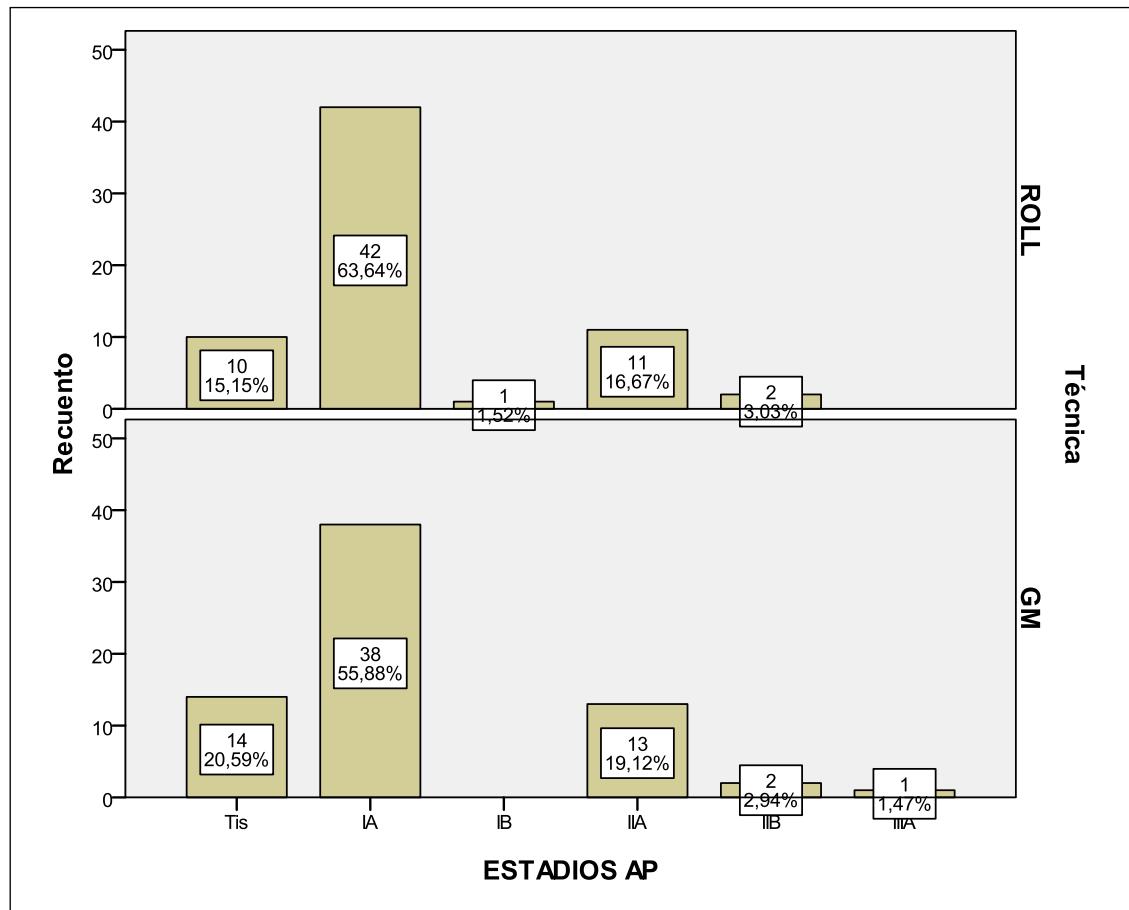
7.3 Resultados histológicos

Respecto a las características histológicas de las piezas de tumorectomía extirpadas no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 25). El estadio patológico no mostró diferencias significativas ($\chi^2=0,290$; $p=0,590$), reflejándose en la Figura 17, el porcentaje y número de casos obtenidos en cada grupo según el estadio anatomo-patológico.

Tabla 25. Estadios AP

ESTADIAJE AP		Técnica		Total
		ROLL	GM	
ESTADIOS	0 (Tis)	10	14	24
	IA	42	38	80
	IB	1	0	1
	IIA	11	13	24
	IIB	2	2	4
	IIIA	0	1	1
	Total	66	68	134

Figura 16. Estadios histológicos

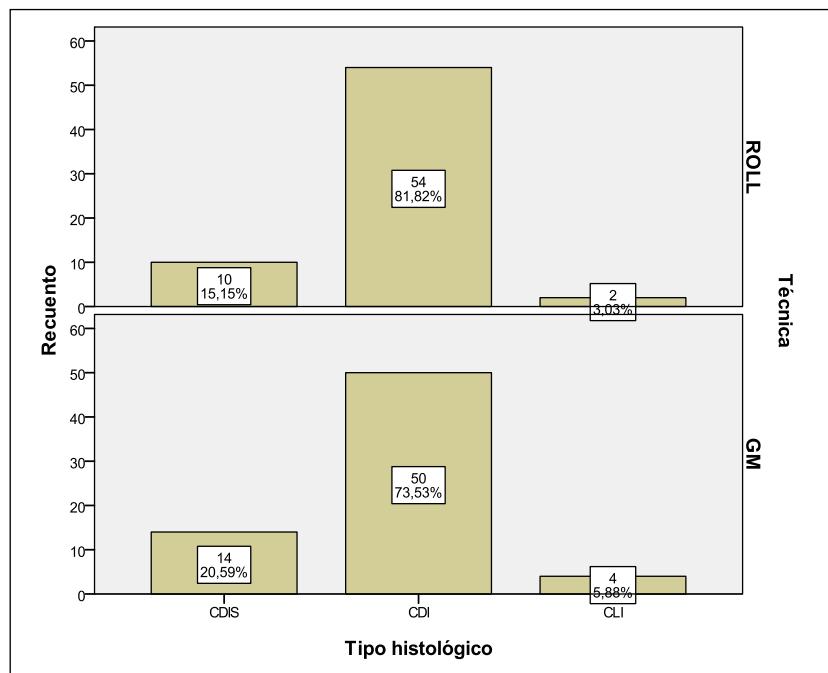


El tipo histológico más frecuente en ambos grupos fue el CDI (Tabla 26 y Figura 18), con un 81,9 % en el grupo ROLL y un 73,5 % en el grupo GM ($\chi^2=0,673$; $p=0,412$).

Tabla 26. Tipo histológico

		Técnica		Total
		ROLL (%)	GM (%)	
Tipo histológico	CDI	54 (81,9)	50 (73,5)	104
	CDIS	10 (15,1)	14 (20,6)	24
	CLI	2 (2)	4 (5,9)	6
Total		66	68	134

Figura 17. Tipo histológico

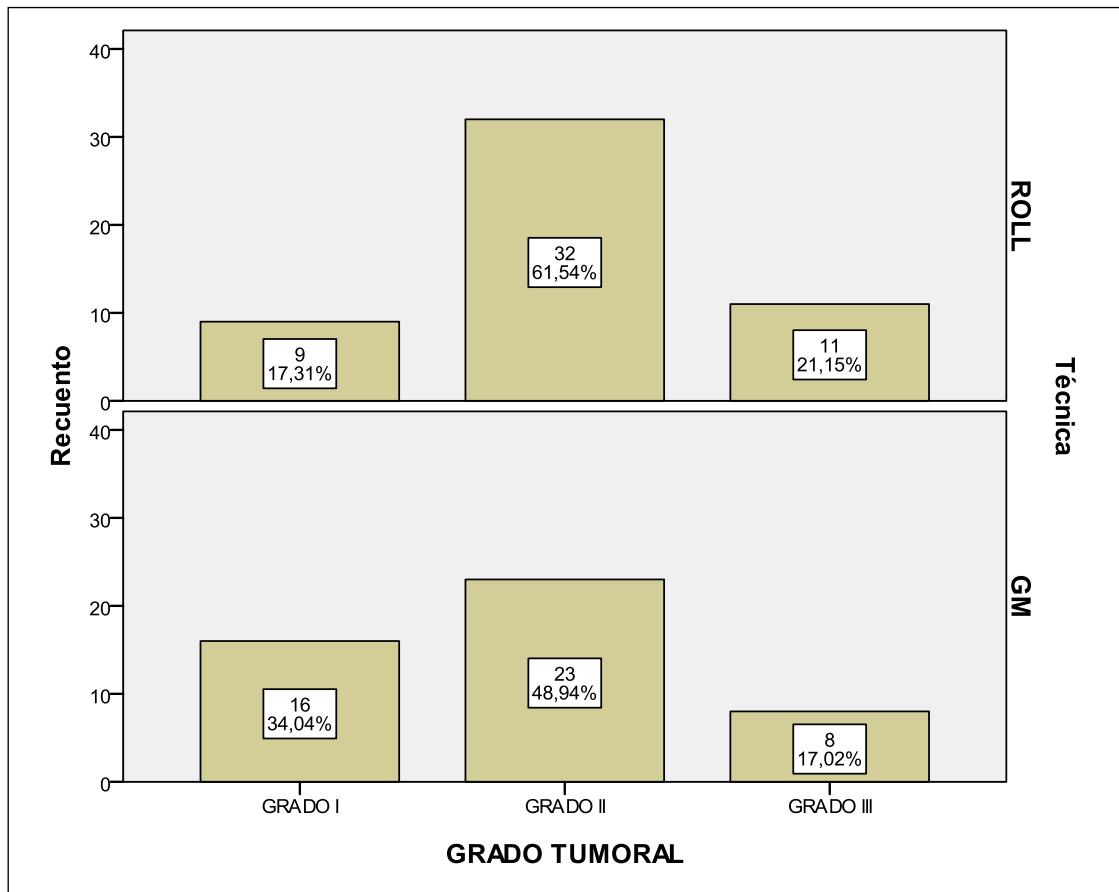


Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grado tumoral ($\chi^2 = 3,663$; $p=0,160$), indicándose los resultados obtenidos en la Tabla 27 y en la Figura 19.

Tabla 27. Grado tumoral

Grado tumoral		Técnica		Total
		ROLL	GM	
GRADO I	GRADO I	9	16	25
	GRADO II	32	23	55
	GRADO III	11	8	19
Total		52	47	99

Figura 18. Grado tumoral

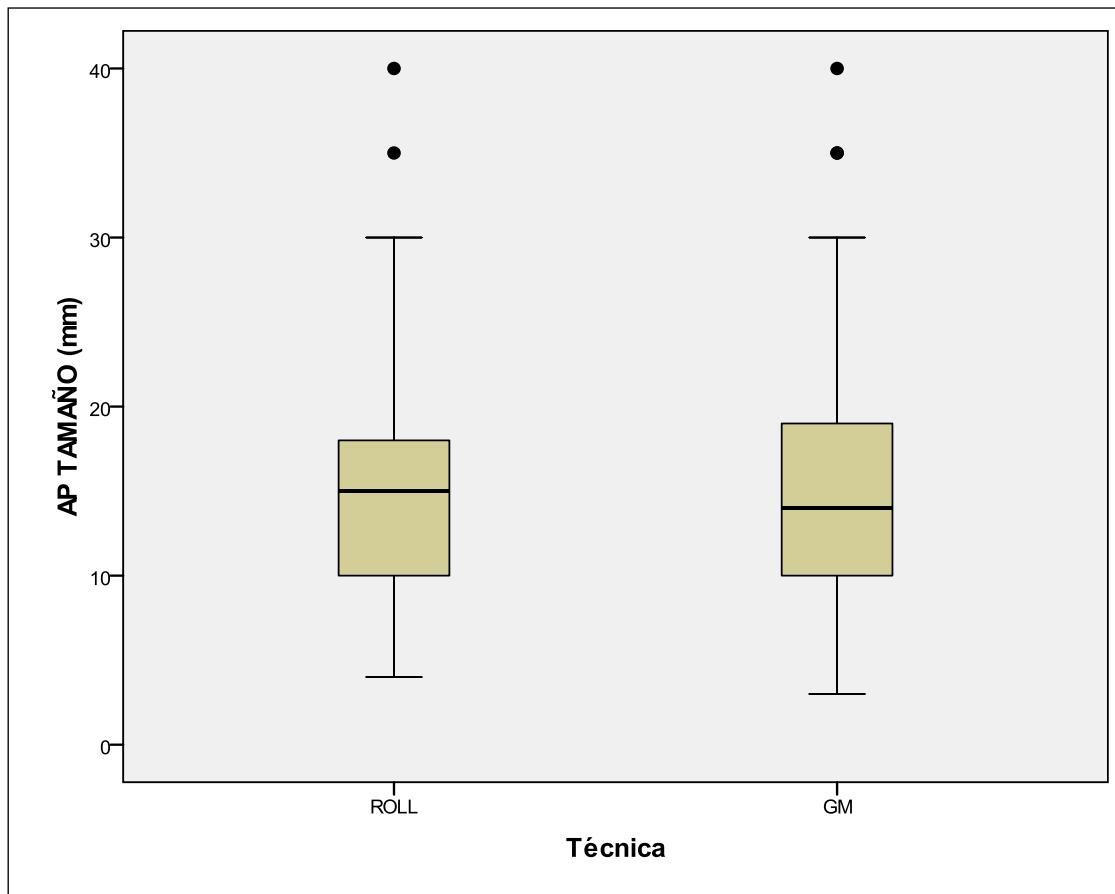


No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño tumoral en ambos grupos ($t=0,035$; $p=0,972$), con un tamaño medio tumoral de 15,02 mm en el Grupo ROLL y de 15,06 mm en el Grupo GM (Tabla 28 y Figura 20). En dos casos del grupo GM no se pudo establecer con exactitud el tamaño tumoral correspondiendo a CDIS multifocales. No se observaron diferencias significativas entre el tamaño medio tumoral por MX cuando se correlacionó con el tamaño patológico definitivo, si bien se observó una sobreestimación del tamaño tumoral por Mamografía.

Tabla 28. Tamaño histológico expresado en mm

Técnica	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	p
ROLL	66	15,02	7,12	15,00	4	40	
GM	66	15,06	7,66	14,00	3	40	ns
Total	132	15,04	7,37	14,00	3	40	

Figura 19.Tamaño AP. Boxplot



Al igual que en el estudio radiológico de la pieza quirúrgica, en el examen patológico la distancia media del centro de la lesión al margen de la pieza fue mayor en el grupo ROLL ($p=0,371$; $T=0,898$). A diferencia del estudio radiológico, la diferencia entre la máxima y mínima distancia de la lesión al borde de la pieza en el examen patológico, fue mayor en el grupo ROLL ($t=0,345$; $p=0,730$) (Figura 21 y Tabla 29).

Figura 20. Distancia máxima AP expresada en mm. Boxplot

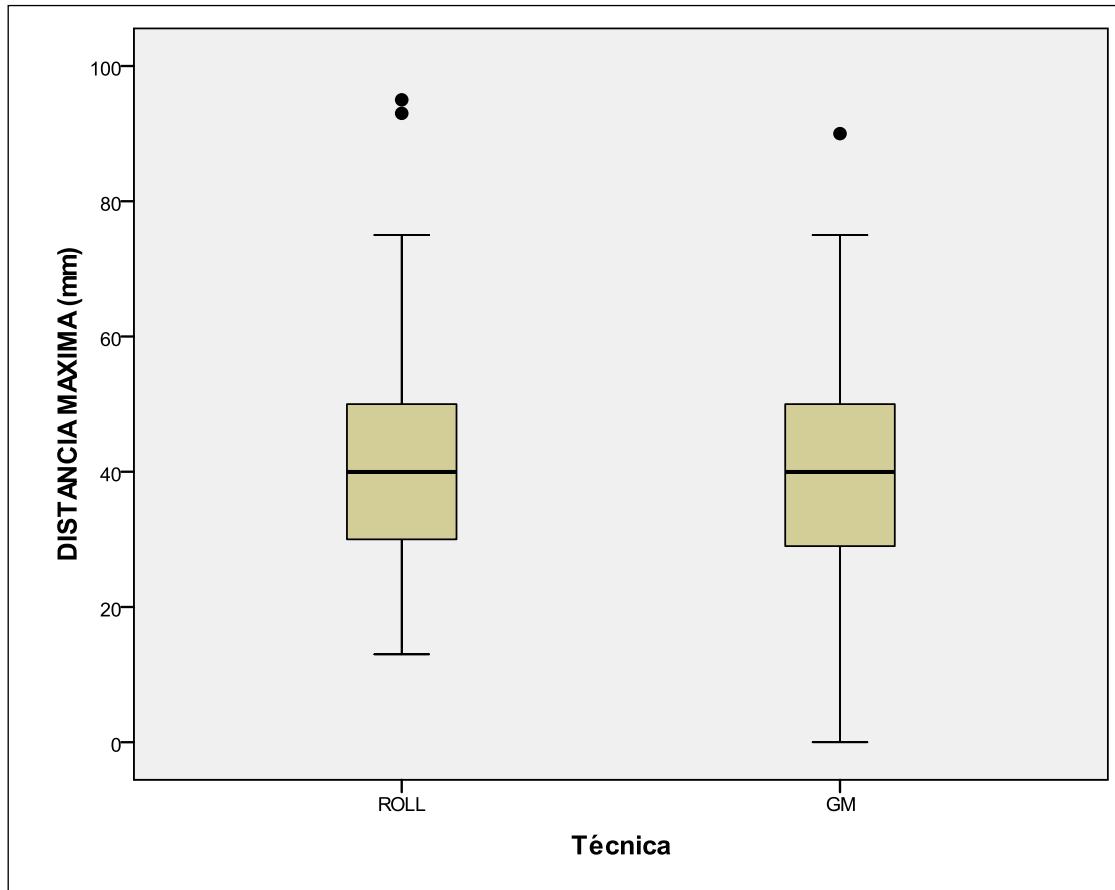


Tabla 29. Concentricidad AP expresada en mm

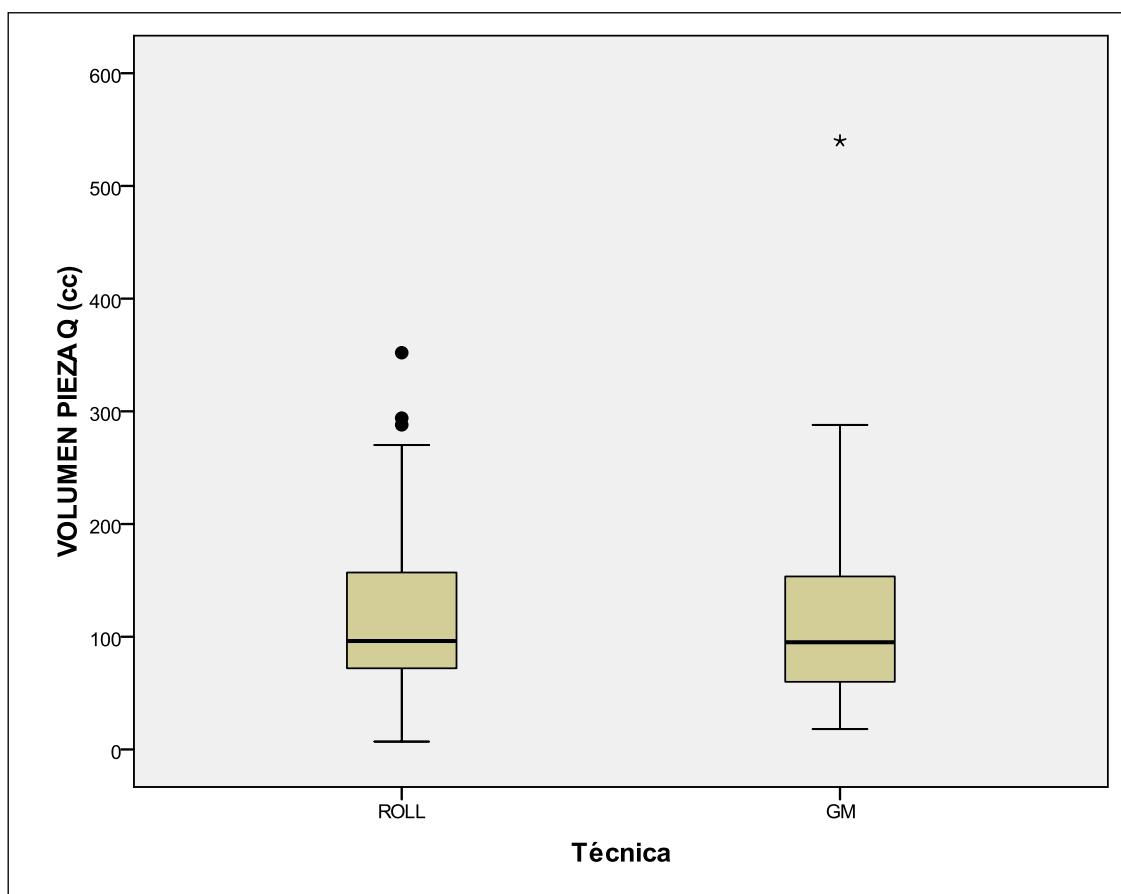
Técnica	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	P
ROLL	66	36,73	18,732	32,00	4	95	
GM	68	35,60	18,963	36,00	3	90	ns
Total	134	36,16	18,787	35,00	3	95	

Se obtuvo un discreto mayor peso de la pieza quirúrgica en el grupo ROLL no significativo ($t=0,109$; $p=0,913$). Tampoco se observaron diferencias significativas en el volumen de la muestra excindida ($t=0,199$; $p=0,843$) (Tabla 20 y Figura 17).

Tabla 30. Peso pieza quirúrgica expresado en gramos

Técnica	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	p
ROLL	66	68,15	35,59	61,00	16	211	
GM	68	67,37	46,71	54,00	10	249	
Total	134	67,75	41,454	57,00	10	249	ns

Figura 17. Volumen pieza quirúrgica expresado en cc



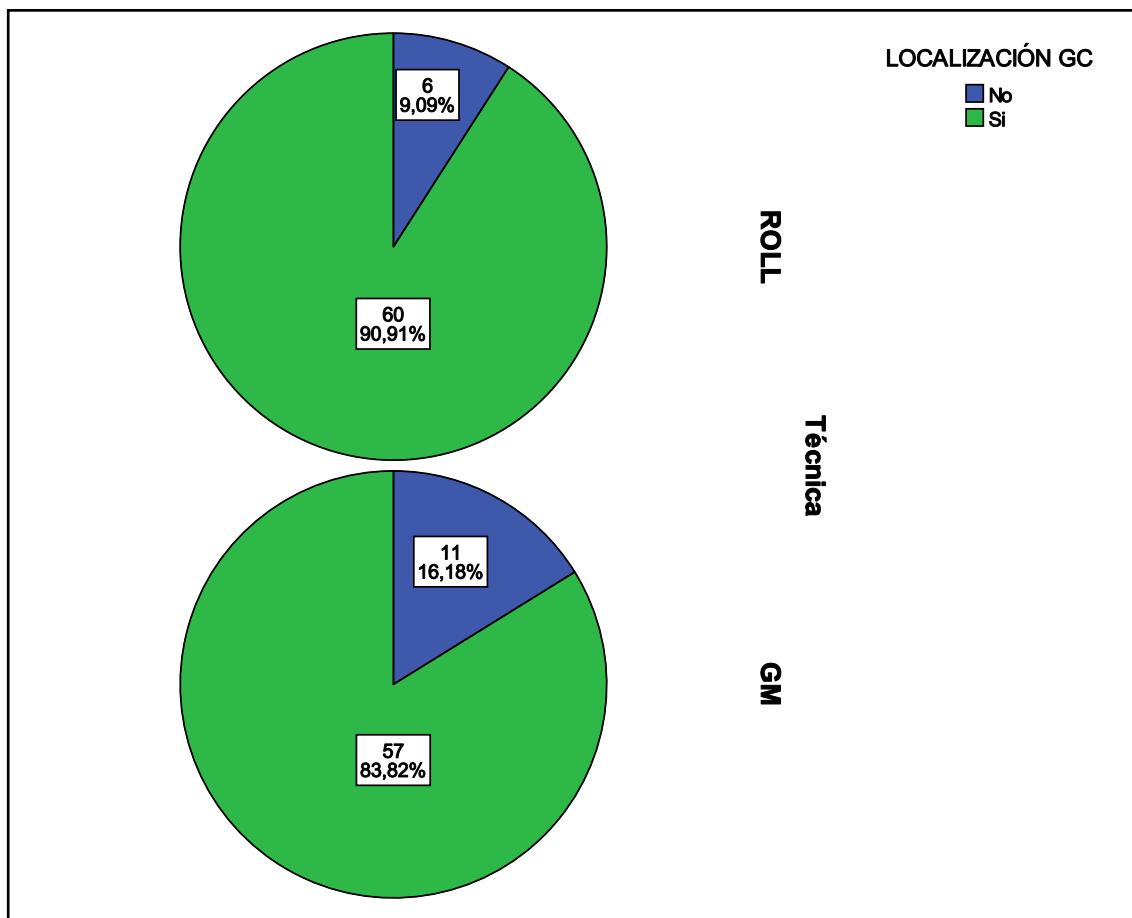
Se detalla el resumen de los resultados anatomo-patológicos obtenidos (Tabla 31).

Tabla 31. Resumen resultados patológicos

Variables	ROLL	GM	P-valor
Estadios:			
- Estadio 0 (TIS)	10	14	
- Estadio IA	42	38	
- Estadio IB	1	0	0,590
- Estadio IIA	11	13	
- Estadio IIB	2	2	
- Estadio IIIA	0	1	
Tipo histológico			
- CDIS	10	14	
- CDI	54	50	0,412
- CLI	2	4	
Grado tumoral			
- I	9	16	
- II	32	23	0,160
- III	11	8	
Tamaño tumoral (mm)	15 (DE:7,1)	14,8 (DE:7,6)	0,972
Márgenes libres	59/66 (89,4%)	56/68 (82,4%)	0,357
Distancia máxima (mm) (media)	42,7(DE:16,8)	40 (DE:17,7)	0,371
Concentricidad (mm) (media)	36,7 (DE:18,7)	35,6 (DE:18,9)	0,730
Peso pieza quirúrgica (gr) (media)	68,1 (DE:35,6)	67,4 (DE:46,7)	0,913
Volumen pieza quirúrgica (cc) (media)	120,7 (DE:69,5)	118 (DE:85,5)	0,843

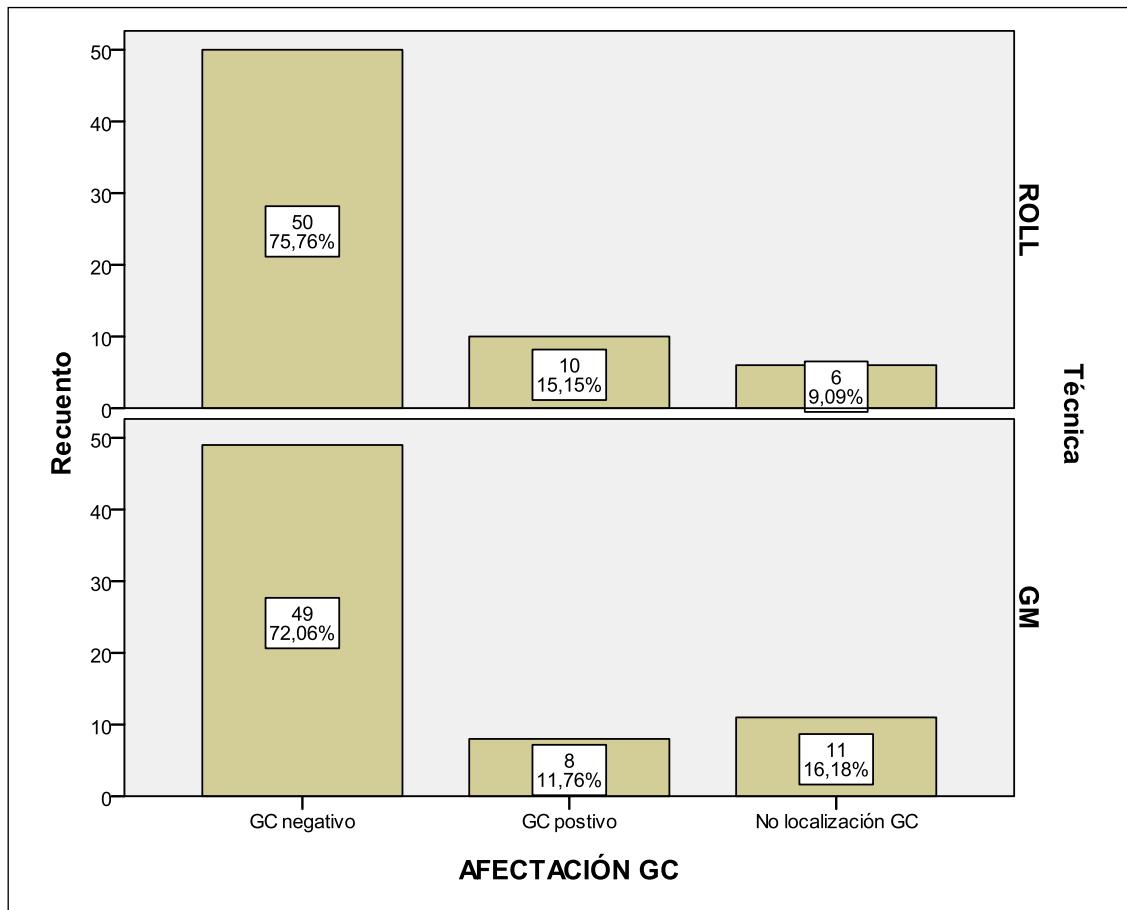
En cuanto a los resultados de la técnica de la BGC, el índice de detección global de GC fue del 87,3 %, siendo mayor en el grupo ROLL, con un porcentaje de detección del 90,9% frente a un 83,8% en el grupo GM (Figura 22), sin significancia estadística ($\chi^2=0,946$; $p=0,331$).

Figura 21. Detección del GC



No se observaron diferencias significativas en el número de GC detectados y biopsiados, con una media de 1,3 ganglios en el grupo ROLL y de 1,5 en el grupo GM. La incidencia global de metástasis en los GC biopsiados fue del 15,4% (18/117), 10 en el grupo ROLL (15,1%) y 8 en el GM 11,8% ($p=0,433$; $\chi^2=1,673$), sin diferencias significativas (Figura 23).

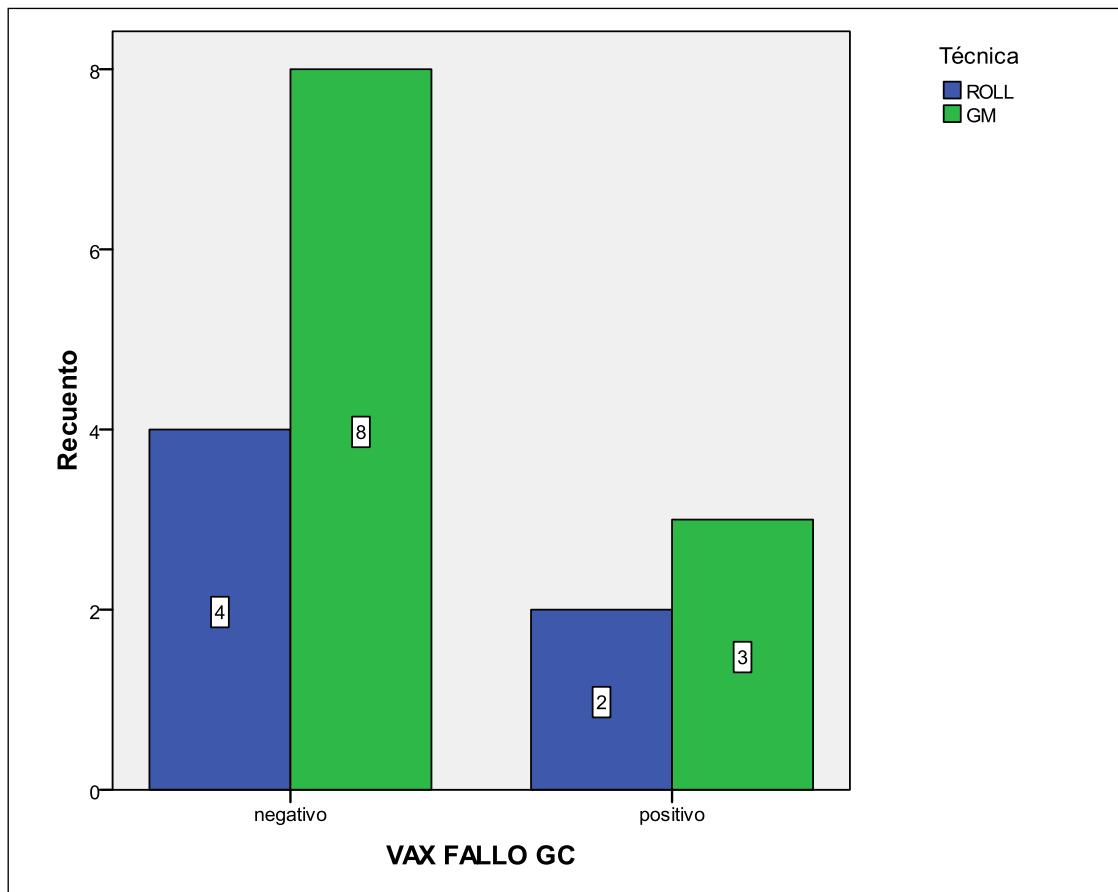
Figura 22. Resultado BGC



En los 18 casos con GC positivo se realizó VAX en 10 casos (4 en el grupo ROLL y 6 en el GM), con resultado positivo en 3 casos (1 en el grupo ROLL y 2 en el GM). En los otros 7 casos el VAX negativo siendo el GC fue el único ganglio afecto (70%). No se realizó VAX en 8 casos (6 en el grupo ROLL y 2 en el GM), en 6 casos debido a la presencia de micrometástasis en GC axilar (5 en el grupo ROLL y 1 en el grupo GM), 1 caso por micrometástasis en GC en mamaria interna correspondiente al grupo ROLL y 1 caso por presencia de células tumorales aisladas (CTA) en GC axilar en el grupo GM)

En 17/134 (12,7%) casos no se localizó el GC, 6 en el grupo ROLL y 11 en el GM (Figura 24). En todos los casos se realizó linfadenectomía axilar. El resultado fue positivo en un 29,4% (5/17), dos casos en el grupo ROLL, uno de ellos con afectación micrometástasis de un ganglio (1/12) y 3 casos en el grupo GM. En 12 casos el resultado del VAX fue negativo (4 casos en el ROLL y 8 en el GM).

Figura 23. Resultado VAX en fallo localización GC



La localización extra-axilar global fue del 19,6% (23/117), 12 en el grupo ROLL y 11 en el grupo GM (ns). Se obtuvo drenaje a la mamaria interna en 17 casos.

Se resumen los datos obtenidos en la BGC (Tabla 32).

Tabla 32. Resumen datos BGC

Variables	ROLL (n=66)	GM (n=68)	TOTAL (n=134)	p-valor
Localización GC	60/66 (90,9%)	57/68(83,8%)	117/134 (87,3%)	p=0,331
- GC negativo	50	49	19/117(84,6%)	
- GC positivo	10	8	18/117(15,4%)	0.433
- Fallo localización GC	6	11	17(12,7%)	
VAX (en GC +)				
- positivo	1	2		
- (solo GC afecto)	3	4	7/10(70%)	
- No realizado	6	2		
VAX (en fallo GC)				
- positivo	2(1microm)	3		
- negativo	4	8	5/17(29,4%)	
Localización extraxilar GC	12	11	23/117(19,65%)	

8. APPLICABILIDAD DE LA TÉCNICA

8. APPLICABILIDAD DE LA TÉCNICA

Los buenos resultados obtenidos en nuestro estudio, apoyados por la experiencia de la literatura internacional reciente, nos permite afirmar que la técnica ROLL es aplicable para el marcaje preoperatorio en todos los casos de cáncer de mama no palpable tributarios de cirugía conservadora y BGC.

Nuestra propia experiencia previa en la realización de técnicas de cirugía radiodirigida nos ha facilitado la aplicación de esta nueva técnica.

Su aplicación permite acortar los tiempos empleados en la localización preoperatoria y en la escisión intraoperatoria de la LMNP respecto a la técnica de localización estándar mediante guía metálica. Así mismo su práctica ocasiona menos molestias para las pacientes.

El ámbito de aplicación de esta técnica compete a todos los centros en los que se realiza hoy día el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

Consideramos por tanto la técnica ROLL como la primera opción frente a la guía metálica para la localización quirúrgica del cáncer de mama no palpable, conjuntamente con la BGC.

9. DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

La generalización de los programas poblacionales de detección precoz del cáncer de mama (CM) mediante mamografía, ha permitido detectar lesiones más pequeñas y sutiles. Ello ha motivado un aumento de la realización de biopsias percutáneas como método de elección diagnóstico y un consecuente incremento de lesiones malignas de mama sin traducción clínica.

Las lesiones no palpables se asocian generalmente a lesiones de menor tamaño y estadiaje patológico, pero su 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.

La exacta localización preoperatoria de un tumor no palpable de mama es esencial tanto para una excisión tumoral radical eficiente, como para obtener un buen resultado estético. Esta perfecta localización es especialmente importante en el manejo de las pacientes con cáncer de mama, dada la necesidad de obtener una exéresis completa de la lesión con unos márgenes quirúrgicos no afectos, evitando una extirpación excesiva de tejido mamario sano.

Es en este escenario donde la nueva técnica de localización preoperatoria propuesta en esta tesis, la técnica ROLL (radioguided occult lesion localisation) ofrece unas posibilidades de mejora, tanto para los profesionales implicados en el manejo de estas lesiones como para las propias pacientes.

El marcaje o localización preoperatoria mediante guía metálica bajo control por mamografía o ecografía, continúa siendo en la actualidad el método estándar y el más extendido para la localización de las lesiones mamarias no palpables (LMNP)¹¹¹. En general esta técnica ha obtenido buenos resultados en la exéresis quirúrgica de la lesión mamaria, sin embargo presenta ciertos inconvenientes y no está exenta de problemas^{65,66}. Así el procedimiento ha de realizarse idealmente unos minutos o pocas horas antes del tiempo quirúrgico, lo cual obliga a una programación y coordinación horaria de los servicios que participan, cirugía y radiología, que no siempre resulta fácil de obtener. Esto puede ser un inconveniente para la paciente, el radiólogo y el cirujano. Por otro lado pueden producirse problemas en la localización radiológica, en la localización y exéresis quirúrgica y problemas para las pacientes

durante su colocación. Todo ello contribuye a prolongar el proceso global de localización y biopsia quirúrgica.

En cuanto a la localización radiológica, las dificultades en su colocación van a estar en relación con el tipo de mama, tipo de lesión y su localización. Existirá mayor dificultad en mamas grandes y péndulas, en grandes distancias hasta la lesión y en mamas densas, en las que puede ser difícil avanzar el arpón. Se ha descrito un mayor porcentaje de fallos en la localización de las microcalcificaciones comparado con la localización de los nódulos, y mayor dificultad en lesiones muy posteriores o superficiales. Por otro lado se puede producir una retracción del arpón dentro de la mama o un exceso en la profundidad, requiriendo un reajuste. Un segundo intento o recolocación de la GM es necesario en un porcentaje significativo de casos⁶⁵.

En cuanto a los problemas quirúrgicos asociados a la localización con guía metálica (GM), se puede producir desplazamiento o migración de la GM antes o durante la cirugía. Ello implica, como se ha comentado previamente, la necesidad de una programación coordinada entre la radiología y la cirugía para no demorar el tiempo entre la localización radiológica preoperatoria y la intervención quirúrgica. También, y dado que la GM es muy fina, se puede seccionar de forma accidental en el acto operatorio, lo que puede dificultar la exéresis quirúrgica de la lesión. Otra de las desventajas atribuidas por los cirujanos es que la entrada de la GM a menudo no es la localización ideal para la incisión quirúrgica durante la cirugía. Esto puede llevar a disecciones innecesarias y a un peor resultado estético⁶⁵.

Respecto a los problemas ocasionados a las pacientes durante su localización radiológica, si bien es un proceso generalmente bien tolerado por las pacientes, puede ocasionar desconfort local, con presencia de dolor, hemorragia o reacciones vasovagales⁶⁶.

Diversas propuestas, como la utilización de colorantes, han ido dirigidas a reducir las dificultades y complicaciones asociadas a esta técnica, sin obtener claras ventajas^{74,75,76}.

La introducción de una nueva técnica de localización mediante radiotrazadores ha supuesto un nuevo concepto para el manejo de las LMNP. Esta técnica de localización radiodirigida, conocida en la actualidad por su acrónimo inglés ROLL (radioguided occult lesion localisation) se comenzó a emplear en el Instituto Europeo Oncológico de Milán, con el objetivo de intentar evitar los inconvenientes de la GM y mejorar la

detección de las lesiones mamarias clínicamente ocultas⁹⁵. Esta nueva técnica permite la localización de las LMNP gracias a la inyección de un radiotrazador en el interior de la lesión bajo control por técnicas de imagen y su detección intraoperatoria mediante una sonda gamma.

El principal objetivo de nuestro estudio ha sido comparar la efectividad en la localización quirúrgica con esta técnica quirúrgica novedosa (técnica ROLL) con la técnica tradicional de la GM, en pacientes con cáncer de mama clínicamente oculto. Para ello hemos llevado a cabo un estudio prospectivo y randomizado valorando una serie de parámetros relacionados con la calidad del procedimiento como son: la correcta localización y biopsia quirúrgica de la lesión mamaria, los tiempos empleados en la localización radiológica y quirúrgica, el tamaño, peso y centraje de la lesión en el interior de la pieza quirúrgica, la presencia de márgenes afectos que requieran una segunda intervención quirúrgica, la efectividad simultánea en la biopsia del ganglio centinela (BGC) y la valoración de las molestias percibidas por la paciente durante la localización preoperatoria.

Un diseño muy cuidado en nuestro estudio sobre la efectividad de la técnica ROLL respecto a la GM aporta diferencias sobre su eficacia.

Se aplicaron unos criterios estrictos en la selección de los pacientes, con una aleatorización en dos grupos en función de la técnica utilizada para la localización preoperatoria. Se establecieron dos grupos de pacientes homogéneos tanto en sus características clínicas como en sus presentaciones radiológicas y por tanto comparables, constituyendo una población adecuada para obtener resultados de las dos técnicas de localización sin interferencia de otros factores.

Nuestro trabajo de investigación es uno de los pocos estudios prospectivos y randomizados, con claros criterios de inclusión y un diseño adecuado, planteado específicamente para comparar la efectividad de ambas técnicas en la localización de pacientes con cáncer de mama clínicamente oculto, no incluyéndose lesiones benignas. Esto constituye una diferenciación esencial respecto a otros estudios previos, en los que se incluyeron indistintamente lesiones benignas y malignas, lo que hace que los resultados no sean del todo comparables.

El primer estudio comparativo entre ambas técnicas de localización (ROLL vs GM) para la escisión de lesiones ocultas de mama fue realizado en el Instituto Europeo de Oncología de Milán⁹⁸. En este trabajo los autores concluyen que la técnica ROLL es

más rápida y fácil que la GM, permitiendo reducir el volumen excisional con un mejor centraje de la lesión dentro de la pieza quirúrgica. Se trata de un estudio comparativo no randomizado, con pocos casos (30 casos localizados con técnica ROLL), que incluye lesiones benignas y malignas de mama, y en el que no quedan reflejados los datos radiológicos de presentación de los casos, ni se realiza una correlación clara con los resultados histológicos.

Posteriormente se han publicado otros estudios comparando ambas técnicas, mayoritariamente han sido estudios retrospectivos^{108,112,113,114}. Estos indican que la técnica ROLL es segura y efectiva para la localización de LMNP e incluso podría ser superior a la localización con GM. Sin embargo son pocos los estudios prospectivos que se centren en estas cuestiones de la nueva técnica de localización preoperatoria^{97,115,116,117,118,119}. Solo cuatro estudios previos realizan un estudio prospectivo y randomizado comparando ambas técnicas. No obstante, en todos ellos y a diferencia de nuestro estudio, éstos incluyen tanto patología maligna como benigna^{97,116,117,118}.

Nosotros incluimos pacientes con carcinoma de mama no palpable, tanto invasivos como carcinomas *in situ* diagnosticadas previamente mediante PAAF o BAG. Nuestro estudio es el único trabajo diseñado exclusivamente con pacientes con patología maligna. La mayoría de estudios comparativos entre ambas técnicas, retrospectivos y prospectivos, incluían tanto lesiones benignas como lesiones malignas no palpables^{97,113,114,116,117,118}. Consideramos que los resultados de los anteriores podrían estar sesgados debido a que algunos de los parámetros estudiados varían en función de la benignidad o malignidad de la lesión, siendo inadecuado la mezcla de ambos tipos de lesiones. Por otra parte, en nuestra opinión, una de las ventajas más importantes de la técnica ROLL es su aplicación en lesiones malignas no palpables tributarias de BGC, ya que con una sola inyección intralesional del trazador permite la localización de la lesión mamaria y del GC, evitando la colocación de la GM para la localización de la lesión mamaria. Por ello solo se incluyeron pacientes con lesión mamaria maligna en nuestro trabajo. No consideramos una ventaja de la técnica ROLL respecto a la GM su aplicación para la localización de lesiones benignas.

Varios estudios prospectivos no randomizados de cohorte, con la localización mediante GM como grupo comparativo de control histórico, incluyeron solo lesiones malignas^{115,119}. Sin embargo a diferencia de nuestro estudio, estos trabajos presentan un riesgo de sesgo temporal en la interpretación de los resultados.

Así mismo consideramos que ambas técnicas se deberían aplicar solo en caso de lesiones malignas no palpables, ya que son las que precisan de una localización preoperatoria previa para asegurar su exéresis. En uno de los pocos estudios prospectivos, aunque no aleatorizado, que incluye solo lesiones malignas, los autores mezclan lesiones palpables y no palpables, correspondientes a carcinomas de mama, con estadios clínicos de T1a a T2 N0, lo que en nuestra opinión constituye un importante factor de confusión en la valoración de los resultados¹¹⁵.

Para la localización mediante ROLL, en los casos de marcaje mediante estereotaxia, utilizamos la combinación del trazador con un medio de contraste. Esto se realizó porque el radiotrazador no es visible por mamografía, por lo que para verificar su distribución en el interior de la lesión y en el tejido circundante se requiere su administración conjunta con un contraste que nos permita su visualización en el estudio mamográfico. Similar práctica ha sido referida en estudios previos^{97,98,114,118}. Esto permitió utilizar la mamografía en vez de la gammagrafía⁹⁷ o conjuntamente con ésta^{114,118} para comprobar la exactitud de la inyección del radioisótopo. En nuestro estudio, igual que en los trabajos referidos, realizamos la inyección del trazador conjuntamente con un medio de contraste, una solución de 0,2 ml de de contraste yodado no iónico hidrosoluble, para la comprobación mamográfica inmediata tras su inyección. Esto nos permitió comprobar la correcta administración del trazador en el interior de la lesión en los 21 casos en los que realizamos la localización con la técnica ROLL mediante estereotaxia, sin observar complicaciones. Rampaul et al.⁹⁷ describen dos fallos con la técnica ROLL mediante estereotaxia debido a la diseminación intraductal del radiotrazador, comprobado tras la visualización del contraste en los ductos en la mamografía de control. Los autores refieren que esta complicación es más difícil de detectar con linfogammagrafía. Estas dos pacientes fueron reconvertidas a localización mediante GM. Luini et al.⁹⁸ han usado la superposición de las imágenes gammagráficas y mamográficas, en lugar de la introducción de contraste, para comprobar la correcta correspondencia de la señal del trazador por linfogammagrafía con la posición de la lesión en la mamografía.

En nuestro estudio realizamos el examen preoperatorio mediante linfogammagrafía en todos los casos de localización mediante ROLL, que nos permitió comprobar en un segundo tiempo la correcta localización del trazador en el interior de la lesión mamaria y determinar la localización del GC. Aunque existen discrepancias en la literatura en cuanto a la necesidad de linfogammagrafía preoperatoria, pensamos que es

importante su realización, debido a que facilita la localización y posterior exéresis de la lesión mamaria y del GC y permite la detección de GC extraaxilares. Este punto ha sido contrastado en distintos estudios previos publicados en la literatura^{108,114, 115,118}.

Otro de los parámetros que estudiamos fue la duración del marcaje con ambas técnicas. En todos los casos participó un único radiólogo con amplia experiencia en patología mamaria, lo que contribuyó a evitar el sesgo atribuible a la variabilidad del profesional que realiza el procedimiento. El tiempo obtenido en la localización preoperatoria de la lesión mamaria fue significativamente menor con la técnica ROLL, con una media de 14 minutos, respecto a la localización con GM que fue de 21 minutos. Pensamos que el menor tiempo conseguido con la técnica ROLL es atribuible a la mayor facilidad para su realización. La colocación de la guía metálica es más compleja, requiriendo un gran número de pasos, sobre todo en la localización bajo control estereotáxico. Se debe elegir el punto de entrada más corto a la lesión, ya que éste será el punto de referencia para la posterior incisión quirúrgica, no siendo siempre fácil de conseguir. Por el contrario con la técnica ROLL se puede elegir el punto de entrada mejor y más comodo para la inyección del trazador, dado que no tendrá implicaciones en la incisión quirúrgica durante la cirugía. Para conseguir una correcta localización, la distancia más próxima en profundidad (eje z) entre la lesión y el extremo distal de la guía debe ser comprobada con un estudio mamográfico adicional en las proyecciones ortogonales cráneo-caudal y lateral. La correcta colocación de la GM se consigue cuando la guía atraviesa la lesión no más de un centímetro. El reajuste de la profundidad de la guía fue necesario en aproximadamente un 9 % de nuestros casos. Nuestros resultados no divergen en general con los publicados en la literatura, que apuntan un mayor tiempo empleado en su realización con la GM^{112,113,117}.

Nadeem et al.¹¹² obtienen un menor tiempo radiológico utilizando la técnica ROLL. En un estudio publicado por Thind et al.¹¹³ el tiempo de localización prequirúrgico fué significativamente inferior con la técnica de ROLL que con GM tanto por ecografía como por estereotaxia. Estos autores obtienen una duración de 6 minutos en la localización con ROLL mediante ecografía y de 12 minutos con estereotaxia comparado con los 15 minutos y 20 minutos de la localización ecográfica y estereotáctica con GM. Similares resultados fueron aportados más recientemente por Medina et al.¹¹⁷. Otros estudios obtienen un menor tiempo pero sin significancia estadística mediante la técnica ROLL^{97,118}. Rampaul et al.⁹⁷ no encuentran diferencias entre los tiempos empleados para el adecuado marcaje con ambas técnicas, si bien

los radiólogos encontraron significativamente más fácil el procedimiento con la técnica ROLL, medido con una escala descriptiva simple (1, fácil; 10 muy difícil). Solo un estudio muestra un mayor tiempo no significativo con la técnica ROLL, sin ser comentado por los autores los motivos que pudieran estar relacionados con este resultado¹¹⁶.

Un parámetro que registramos en nuestro estudio fue el desconfort de la paciente durante la realización de la localización. La valoración del dolor expresado por las pacientes en el marcaje preoperatorio de la lesión mamaria con ambas técnicas, se estableció mediante una escala descriptiva simple, basada en la calificación del dolor atendiendo a su intensidad (dolor leve, moderado, severo). De los resultados expuestos para ambas técnicas de localización en nuestro trabajo, observamos que en general ambos procedimientos fueron bien tolerados por las pacientes con molestias leves-moderadas. Sin embargo los datos obtenidos sugieren una mejor tolerancia con la técnica ROLL. Pensamos que esto es atribuido a que la localización mediante GM es una técnica más dolorosa, debido al mayor calibre de la aguja empleada, que requiere por tanto la infiltración previa de un anestésico local, y la comprobación radiológica de la correcta localización de la punta de la guía justo antes de la intervención quirúrgica. Además la paciente deberá ir con la GM hasta el área quirúrgica donde se le realizará la exéresis de la lesión. Esto supone no solo un mayor desconfort, sino un incremento del stress prequirúrgico durante las horas previas a la cirugía (1-3 horas). Por otro lado la manipulación y reajuste de la GM en algunos casos, puede contribuir al mayor dolor y posiblemente ser responsable de los cuadros vasovagales observados en dos de nuestras pacientes. Es posible que si se valorara con un test psicológico previo a la intervención quirúrgica este ítem, probablemente podría comprobarse una alta graduación del stress prequirúrgico con la técnica de GM, probablemente mucho mayor que con la técnica ROLL.

Nuestros datos concuerdan plenamente con los publicados por Rampaul et al.⁹⁷ quienes valoraron en su estudio la intensidad de dolor experimentado por las pacientes con ambas técnicas. Obtuvieron una menor intensidad de dolor con la técnica ROLL, tratándose en todos los casos de un dolor leve, con resultados de 2,7 con la técnica ROLL y de 3,6 con GM en una escala del 0-10. Consideramos por tanto que estas diferencias significativas en la intensidad del dolor descritas por otros autores no difieren de nuestros resultados, ya que no se traducen en una repercusión clínica de relevancia, ya que ambos procedimientos son en general bien tolerados por las pacientes, con dolor leve-moderado.

Tras la valoración de parámetros relacionados con la localización radiológica preoperatoria y sus efectos adversos en las pacientes, analizamos una serie de ítems que nos proporcionaron una valiosa información de los aspectos quirúrgicos con ambas técnicas que analizamos a continuación.

En cuanto a los resultados quirúrgicos obtenidos observamos una gran efectividad en la localización y excisión de la LMNP utilizando ambas técnicas. En todos los casos se consiguió la exéresis de la lesión mamaria en la primera intervención quirúrgica, comprobado mediante la radiografía de la pieza quirúrgica. Este buen resultado creemos que puede ser atribuido a la gran experiencia en patología mamaria de los dos cirujanos que participaron en el estudio, y a la estrecha colaboración con el radiólogo y el médico nuclear presentes en nuestra unidad funcional de mama. Estudios previos publicados por otros autores muestran un porcentaje medio de fallos en la localización mediante GM del 2,6% (0-17,9%), atribuyéndose como causa principal la falta de comunicación entre el radiólogo y el cirujano^{65,67,68}.

En el grupo ROLL la excisión quirúrgica se realizó mayoritariamente el día después de la inyección del trazador. En el grupo GM el marcaje preoperatorio se realizó en todas las pacientes el mismo día de la intervención (aproximadamente 3 horas antes) para evitar posibles desplazamientos de la guía con el paso de las horas tras haber sido colocada. Pensamos que esta posibilidad que ofrece la técnica ROLL, permitiendo realizar la intervención quirúrgica el mismo día de la inyección del trazador o postponerla al día siguiente, supone una clara ventaja respecto a la GM. La localización mediante ésta última es aconsejable realizarla el mismo día de la cirugía, para evitar tanto las molestias que ocasionaría a la paciente como la posibilidad de desplazamiento en caso de su colocación el día anterior a la intervención. La posibilidad de realizar la técnica ROLL entre 3-24 horas antes de la cirugía supone ventajas logísticas para los servicios quirúrgicos, permitiendo una mejor planificación de la intervención quirúrgica evitando conflictos en la programación.

Esta posibilidad de realizar la cirugía al día siguiente del marcaje mediante ROLL ha sido destacada en otros estudios^{108,114,115}, postponiéndose su realización incluso 5 días antes de la cirugía en algún estudio.¹¹⁶ Otros sin embargo realizarán la intervención quirúrgica el mismo día del marcaje, 1-4 horas tras la inyección del trazador^{97,112,113,117,118}.

Otro parámetro quirúrgico que analizamos y comparamos en nuestro estudio fue el tiempo empleado por el cirujano en la localización y exéresis quirúrgica de la lesión mamaria. Obtuvimos una duración del procedimiento quirúrgico más corta en el grupo ROLL, con un tiempo medio de 33 minutos desde el inicio de la incisión quirúrgica hasta la exéresis radiodirigida de la LMNP, comparado con los 37 minutos con la localización mediante GM. Paralelamente los dos cirujanos que realizaron las técnicas de localización, expresaron de manera cualitativa una mayor satisfacción con la técnica ROLL por su mayor facilidad para la detección y escisión quirúrgica de la lesión.

En el trabajo prospectivo y aleatorizado llevado a cabo por Rampaul et al.⁹⁷ obtienen una mayor dificultad quirúrgica con la técnica tradicional con GM. Si bien estos autores no encuentran diferencias significativas en los tiempos quirúrgicos empleados con ambas técnicas, si que obtienen una mayor facilidad con la técnica ROLL, expresada por los cirujanos participantes através de una escala descriptiva simple (1, fácil; 10 difícil), con un resultado de 2,6 con la técnica ROLL y de 4 con la GM. Si bien esta valoración es subjetiva y con cierto grado de sesgo clínico, si que traduce una mayor facilidad en el procedimiento con la técnica ROLL. La explicación dada es que la técnica ROLL permite al cirujano una mayor flexibilidad para elegir el lugar de incisión quirúrgica. Se han descrito los factores quirúrgicos que pueden estar asociados con esta mejora quirúrgica, que incluyen: la capacidad de determinar la mejor incisión con el recorrido más directo para buscar la lesión, independientemente del lugar de inyección del radiotrazador y la disponibilidad de verificar constantemente la localización de la lesión durante la intervención quirúrgica por la radiactividad recogida mediante la sonda gamma, facilitando el acceso quirúrgico^{65,95}.

Estos datos se correlacionan con los resultados aportados en la bibliografía, a favor de menor tiempo quirúrgico para la técnica ROLL. En un estudio publicado por Nadeem et al.¹¹², la duración del procedimiento fue significativamente menor. Otros estudios mostraron, como el nuestro, un menor tiempo quirúrgico sin significación estadística^{116,117,118}.

Tras el análisis de los parámetros quirúrgicos, analizamos una serie de indicadores anatomo-patológicos que nos dieron una información comparativa sobre la efectividad real de ambas técnicas en la localización y exéresis quirúrgica de la LMNP con márgenes patológicos libres. Uno de los principales indicadores fue la valoración patológica de la proximidad de la lesión en relación con márgenes de la pieza

quirúrgica extraída. La importancia de conseguir márgenes libres está bien establecida en la cirugía conservadora de mama. El tratamiento conservador requiere unos márgenes libres en la muestra de tumorectomía para disminuir el porcentaje de recidivas. En nuestro trabajo consideramos la exéresis del tumor con márgenes libres cuando era ≥ 10 mm, tanto para carcinomas *in situ* como invasivos. De esta forma el porcentaje de casos con márgenes libres de neoplasia fue mayor en el grupo ROLL (89,4%) que en el grupo GM (82,4%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,357$). La mayoría de trabajos previos publicados en la literatura describen diferencias estadísticamente significativas respecto a los márgenes libres en favor de los pacientes localizados con la técnica de ROLL^{112,113,114,115,117,119}, si bien la definición de margen libre no es uniforme en los distintos estudios y en algunos no se define el término de margen libre^{113,117}. La mayoría de estudios consideran un margen libre si es $\geq 1-2$ mm^{112,114,116,119}, margen muy inferior al utilizado en nuestro estudio. Otros trabajos como el nuestro establecen un margen de al menos 10 mm para considerarlo negativo^{115,118}. Consideramos un dato muy importante definir en el estudio lo que se considera margen libre y afecto, ya que podría explicar las diferencias en el porcentaje de márgenes afectos y consecuentemente en el número de reintervenciones realizadas en los diferentes trabajos.

En un estudio de revisión llevado a cabo por Van der Ploeg et al.¹²⁰ sugieren que la técnica ROLL mejora el porcentaje de márgenes negativos, disminuye el número de reintervenciones por márgenes afectos y obtiene un menor volumen de las piezas quirúrgicas. En los últimos años se han publicado varios metaanálisis con resultados similares^{121,122}. El metaanálisis realizado por Lovrics et al.¹²¹ revela que la localización radiodirigida genera un menor porcentaje de márgenes afectos o cercanos comparado con la localización estándar mediante GM cuando los datos fueron combinados para todos los grupos de estudios. Estos autores concluyen en su revisión, que la localización radiodirigida genera un menor porcentaje de márgenes quirúrgicos afectos y un menor porcentaje de reintervenciones, cuando se compara con la localización mediante GM. Sin embargo apuntan a que son pocos los estudios publicados y que estos presentan un tamaño muestral pequeño. Por ello, a pesar de los resultados alentadores de estos estudios, todavía los beneficios de esta técnica estarían bajo investigación.

En dos estudios en los que se incluyeron solo pacientes con lesiones malignas, se obtuvieron un mayor porcentaje de márgenes libres con la técnica de ROLL

comparativamente con la GM, con significancia estadística ($p=0,001$)^{112,115}. Otros estudios incluyen lesiones benignas y malignas^{97,113,114,116,117,118}. Así en el estudio de Thind et al.¹¹³ informan de un 84% de márgenes libres con la técnica ROLL y del 60% con GM ($p=0,002$) cuando comparan las lesiones malignas. Zgajnar et al.¹¹⁴ obtienen similares resultados en su estudio, con un 70 % de márgenes libres con ROLL y 44% con GM. Gray et al.¹¹⁵ obtienen diferencias estadísticamente significativas en cuanto la necesidad de un segundo tiempo quirúrgico por márgenes afectos, con un 26% en el grupo ROLL y 57% en la GM ($p=0,02$). En un estudio más reciente, Moreno et al.¹¹⁸ obtuvieron mejor porcentaje de márgenes libres con la técnica ROLL (90% vs 87,5%) pero sin significancia estadística, similar a nuestros resultados.

En nuestro estudio obtuvimos en general un mayor porcentaje de márgenes libres con la técnica ROLL. Sin embargo pensamos que tiene interés destacar que en los casos de presentación en forma de microcalcificaciones (todos correspondientes a CDIS en nuestra serie), obtuvimos un mayor porcentaje de márgenes libres cuando usamos la GM que con la técnica ROLL (85 % versus 60 %). Estos resultados no los observamos en las otras formas de presentación mamográfica de la lesión mamaria. Estas diferencias obtenidas según la forma de presentación mamográfica de la lesión, no han sido referenciadas previamente en la literatura. Creemos que podrían suponer una desviación favorable de la GM respecto el ROLL para la localización o marcaje de aquellos casos de cáncer de mama que se manifiestan en forma de microcalcificaciones extensas, utilizándose varias guías, a modo de corchetes, delimitando los extremos de las lesiones. Sin embargo son pocos los casos presentados con microcalcificaciones para poder obtener conclusiones de una mayor efectividad de una técnica respecto a la otra debido al bajo número de casos. Por otro lado según los datos obtenidos por Liberman et al.¹²³, el uso de GM a modo de corchetes en el marcaje preoperatorio de las microcalcificaciones extensas puede ayudar al cirujano a llevar a cabo la completa excisión, pero no garantiza los márgenes patológicos de la resección.

También se ha comparado la utilización conjunta de la técnica de ROLL y GM con la utilización de la GM sola en pacientes con cáncer de mama no palpable, observándose en el primer supuesto, mejores resultados clínicos y la obtención de un mayor porcentaje de márgenes libres de tumor (83% vs 64%)¹²⁴. Puede ser esperanzador los resultados obtenidos con la combinación de ambas técnicas, pudiendo ser un indicativo de que las dos técnicas no deben ser excluyentes, sino que

incluso podrían tener su indicación conjunta en determinados casos como la presentación con microcalcificaciones para mejorar los resultados de eficacia en cuanto a la localización y exéresis.

Otro parámetro que determinamos en el examen anatomopatológico fue el volumen y peso de la pieza quirúrgica. En nuestro estudio no observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los resultados de estos ítems, si bien obtuvimos un mayor peso y volumen excisional en el examen patológico en el grupo ROLL comparativamente con el grupo GM. Estos datos difieren con los resultados publicados en la literatura, que obtienen un peso de la muestra escindida menor con la técnica ROLL, sin diferencias estadísticamente significativas^{112,113,116,117}, y con significancia estadística^{114,115,118}. Zgajnar y cols.¹¹⁴ encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$) al comparar el peso de la pieza quirúrgica en ambos grupos, siendo de 40 gramos con la técnica ROLL y de 53 gramos con GM. Solo en el estudio realizado por Rampaul et al.⁹⁷ obtienen unos resultados similares a los nuestros, con discreto aumento del peso, no significativo, con la técnica ROLL, 34 gramos vs 31 gramos con la GM ($p=0,298$).

La mayoría de trabajos publicados previamente no obtienen diferencias significativas en el tamaño de la pieza quirúrgica, siendo ligeramente menor con la técnica de ROLL. Entre los estudios prospectivos previos se resalta el menor peso de la pieza quirúrgica con la técnica ROLL^{115,117,118}. En nuestra opinión este dato podría estar en relación a la inclusión de lesiones benignas en estos estudios. Las lesiones benignas, a diferencia de las malignas, no requieren unos márgenes de seguridad libres, y por lo tanto puede justificar el menor tamaño de las piezas en aquellos grupos con mayor número de lesiones benignas incluidas. Nosotros solo incluimos lesiones malignas en nuestro estudio, por lo que pensamos que es más fiable el análisis de este dato en una muestra más homogénea. Así mismo pensamos que otro factor que podría explicar estas diferencias en el peso de las muestras de las lesiones malignas, es la variabilidad en el límite establecido como margen libre en los distintos estudios. De esta forma cuanto mayor es el margen de seguridad establecido, mayor debería ser el tamaño y peso del especimen.

Tambien valoramos el centraje de la lesión dentro de la pieza quirúrgica através de la radiografía de la muestra resecada y mediante el examen histológico. En nuestro estudio obtuvimos discrepancias entre ambas formas de estudio. Así el análisis mediante la radiografía de la pieza quirúrgica mostraba un mejor centraje de la técnica

ROLL que no se confirmó en el definitivo estudio anatomico-patológico. El estudio radiológico de la pieza quirúrgica, mediante las dos proyecciones mamográficas ortogonales craneo-caudal y mediolateral, es un paso esencial para confirmar la completa excisión de la lesión, y puede aportar información de los márgenes quirúrgicos en las LMNP^{125,126,127}. También puede ser utilizada la ecografía para la valoración de la exéresis quirúrgica de la lesión cuando ésta no es visualizada por mamografía. Si bien la radiografía de la pieza quirúrgica es de gran valor para asegurar la escisión de la lesión, presenta limitaciones para valorar el centraje de la lesión en la pieza quirúrgica y para determinar los márgenes afectos, siendo el resultado del examen anatomico-patológico el que nos determinará estos valores.

Basándonos en los hallazgos radiológicos de la pieza quirúrgica, los resultados que obtuvimos difieren de los presentados en el trabajo de Luini et al.⁹⁸. Si bien obtuvimos un resultado similar en cuanto a la diferencia entre la máxima y mínima distancia del borde de la lesión al margen de la pieza, siendo menor con la técnica ROLL, lo que indicaba un mejor centraje de la lesión dentro de la pieza quirúrgica, la distancia máxima del centro de la lesión al margen de la pieza quirúrgica fue mayor con la técnica ROLL, lo que indicaba una mayor cantidad de tejido excindido, en contra del resultado obtenido por estos autores. Cuando contrastamos estos datos en el examen anatomico-patológico, obtuvimos igualmente una mayor cantidad de tejido escindido con la técnica ROLL, y un discreto peor centraje con esta técnica, datos no concordantes con los del estudio previamente referido. Esto podría ser debido a que estos autores determinaron el centraje de la lesión sobre la radiografía de la pieza quirúrgica sin indicar su correspondencia anatomico-patológica. Otros trabajos muestran discrepancias en cuanto a la valoración de este indicador. Así algunos autores obtienen un mejor centraje del tumor al nivel de la muestra reseada con la técnica ROLL^{116,128}, mientras que otros estudios como el de Rönka et al.¹¹⁵ no informan de una mejor centricidad de la técnica ROLL cuando fue comparada con la GM.

En cuanto al tamaño tumoral patológico no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con una media del tamaño tumoral de 15 mm para la técnica ROLL y de 14,8 mm para la GM. Esto se corresponde con los datos aportados en la literatura, no observándose diferencias significativas en el tamaño tumoral patológico en los estudios en los que se indicaba este parámetro^{108,112,113,115}. Thind et al.¹¹³ señalan un tamaño tumoral medio de 15 mm en la técnica ROLL y 14 mm en la GM ($p=0,299$) y Rönka et al.¹¹⁵ obtienen 12 mm con ROLL y 10 mm con GM.

En el estudio randomizado llevado a cabo por Rampaul et al.⁹⁷ no se aporta el tamaño patológico tumoral en ambos grupos. Estos datos reflejan la efectividad de la técnica ROLL independientemente del tamaño de la lesión.

Otro de los parámetros valorados en la literatura ha sido la satisfacción de las pacientes y los resultados plásticos de ambas técnicas. En general se han descrito mejores resultados estéticos con el empleo de la técnica de ROLL^{113,115,116,118}. Este factor no fue evaluado en el presente estudio.

Uno de los objetivos que nos planteamos en nuestro estudio fue saber si con la técnica ROLL podíamos detectar no solo la lesión mamaria sino que simultáneamente y con una sola punción podía detectarse también el GC. Como ya hemos mencionado previamente, observamos que la técnica de ROLL ha sido utilizada tanto para la localización de LMNP benignas como malignas. En la localización de las lesiones malignas esta técnica fue inicialmente descrita sin relación directa con la BGC. Tradicionalmente se había considerado que la técnica ROLL y la BGC no podían ser usadas simultáneamente porque podrían producirse problemas de interacción entre los dos procedimientos, causados por la migración del trazador desde el lugar de inyección a los vasos linfáticos, y por tanto afectando adversamente la localización y excisión radiodirigida del tumor¹²⁹. Por lo tanto la técnica de ROLL y la BGC casi siempre han sido realizadas separadamente y cuando se han utilizado conjuntamente en la misma intervención quirúrgica se han utilizado dos radiotrazadores diferentes, uno para la localización de la lesión mamaria y otro para la localización del GC^{130,131,132,133,134,135}. Algunos autores han denominado esta técnica SNOLL (Sentinel Node Biopsy and Occult lesion localization = localización de la lesión no palpable y del ganglio centinela). Si bien con ésta técnica se evitaba la colocación de la GM para la localización de la lesión mamaria, requería de dos punciones para la inyección de ambos trazadores. Algunos autores obtienen muy buenos resultados tanto en la localización de la lesión mamaria como en la identificación del GC¹³⁵.

En nuestro estudio por tanto otra de las variables que comparamos fue la efectividad en la detección y biopsia del GC con ambas técnicas. Para ello utilizamos en el grupo ROLL un único trazador (nanocoloide de albumina o microcoloide de estaño marcados con ^{99m}Tc) para la localización de la LMNP maligna y la BGC en el mismo acto quirúrgico. Se detectaron un 100% de las lesiones mamarias y un 90,9% de GC. No se observaron diferencias significativas en la BGC en ambos grupos ($p=0,331$), aunque con un mayor porcentaje de identificación del GC en el grupo ROLL que en el grupo de

GM (90,9% vs 83,8%). Por lo tanto estos resultados nos mostraron que con la técnica ROLL se podía localizar la lesión mamaria, sin menoscabo en disminuir la eficacia en la identificación del GC.

Como nosotros, otros estudios han demostrado que la localización de la LMNP maligna y la BGC puede ser llevada a cabo con una única inyección intratumoral de un único trazador con similares resultados: 97 % al 100 % para la localización de las LNP y 90 % al 97 % para la identificación del GC^{100,128,136,137,138,139,140,141,142}. El trazador utilizado por la mayoría de autores es un nanocoloide de albúmina marcado con ^{99m}Tc. Barros et al.¹³⁷ utilizaron partículas de dextrano marcadas con ^{99m}Tc. Estos autores publican recientemente una serie de 115 casos de lesiones sospechosas con un porcentaje de detección del GC por infogammagrafía del 97,4% y con confirmación de exéresis quirúrgica de la lesión mamaria en la radiografía de la pieza quirúrgica del 100%¹⁴¹. Destaca el reciente trabajo publicado por van Rijk et al.¹⁰⁰ por su mayor casuística, con 358 pacientes con cáncer de mama no palpable en las que se realizó simultáneamente la localización de la LMNP maligna con la BGC, observándose un porcentaje de identificación del GC del 97 % y una tasa de márgenes libres de tumor en el estudio patológico del 89%. La detección del GC del grupo ROLL en nuestro estudio fue del 90,9 %, un valor algo más bajo que el 97% aportado por estos autores. Varias razones pueden explicar esta aparente discrepancia. Creemos que esta diferencia podría ser explicada porque muchas de las pacientes con LMNP incluidas en nuestro estudio se manifestaban mamográficamente con microcalcificaciones, y muchos de estos casos correspondieron a CDIS (estadio 0); en contraposición al estudio referido, que no incluyó pacientes con CDIS. Otra posible razón puede ser que los autores utilizaron radiotrazadores junto con colorantes para la BGC, una práctica conocida que incrementa la detección del GC. En todo caso, nuestro porcentaje de detección obtenida está dentro del 68,7- 98,7 % del éxito de la técnica reportado en la literatura⁹¹. Sin embargo el porcentaje de márgenes libres observado en nuestro estudio fue algo superior al obtenido por estos autores.

Como queda reflejado en nuestro estudio, pensamos que una de las ventajas importantes de la técnica ROLL respecto a la GM es que permite la localización de la LMNP y la BGC con una única inyección, evitando realizar dos punciones, una para la inyección del trazador y otra para la colocación de la GM.

Nuestros resultados por lo tanto con la técnica ROLL son alentadores, no obstante todavía son necesarios más trabajos de investigación para establecer el exacto papel

en el manejo de las LMNP. La técnica ROLL parece presentar algunas ventajas respecto a la GM en la localización de las lesiones mamarias malignas no palpables. Quizás la mayor ventaja sea la posibilidad de realizar ambos procesos, la localización de la LMNP y la biopsia del GC con una única inyección intratumoral del radiotrazador. Además, la técnica ROLL es una técnica algo más simple y rápida, tanto para los radiólogos como para los cirujanos y puede aportar menor desconfort a las pacientes. Con la técnica ROLL la lesión puede marcarse entre 3 y 24 horas antes de la intervención quirúrgica, mientras que con la GM se coloca preferiblemente justo antes de la misma para minimizar el desconfort y la posibilidad de desplazamiento de la guía desde el centro de la lesión.

Sin embargo esta técnica también presenta inconvenientes. Uno de los principales inconvenientes de la técnica ROLL es el hecho de que el radiotrazador no es visible en las mamografías. Así pues, cuando la localización se realiza bajo control estereotáxico es muy difícil precisar los límites de la lesión. Además, basándonos en nuestra experiencia y en los datos aportados en nuestro estudio, creemos que en las pacientes con microcalcificaciones extensas la colocación de guías a modo de corchetes puede ser el mejor método en la determinación de los límites de la lesión y facilitar además su excisión quirúrgica. Es posible utilizar ambas técnicas en este subgrupo de pacientes, lo que puede aportar ventajas en cuanto a la eficacia en estos casos.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio nos han hecho modificar los protocolos de actuación en el marcaje preoperatorio de las lesiones malignas no palpables de mama. De forma general nos ha permitido introducir la técnica ROLL para el marcaje preoperatorio de todas las LMNP malignas diagnosticadas y tratadas en nuestra UPM. Sin embargo quedan preguntas por resolver y este trabajo abre la posibilidad de futuros estudios de investigación en cuanto a la aplicación de esta novedosa técnica de localización preoperatoria de lesiones malignas ocultas de mama.

Una de las líneas de investigación futuras es poder determinar si existen diferencias en la efectividad de la técnica ROLL en las diferentes formas radiológicas de presentación del cáncer de mama no palpable. Creemos que son necesarios nuevos estudios para determinar si la técnica ROLL es igualmente efectiva en las lesiones que tienen una presentación nodular como en aquellas que se presentan con microcalcificaciones o aquellas que muestran otras presentaciones radiológicas.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no deben hacer suponer que ambas técnicas sean excluyentes ya que han demostrado ser efectivas, pudiendo ser complementarias y aplicadas según las disponibilidades de cada centro. Además pueden ser una alternativa en caso de fallo de una de ellas.

No obstante y de forma prioritaria, según las valoraciones expuestas anteriormente a partir de nuestros resultados, debe optarse por la técnica ROLL como técnica de elección.

En definitiva, la mejor técnica para la localización de lesiones no palpables de mama malignas, por su eficacia, mayor facilidad y rapidez y menor desconfort para la paciente resultó ser la técnica de ROLL. Su efectividad en la localización y exéresis de lesión mamaria con un mayor porcentaje de márgenes libres patológicos, la hacen recomendable en el marcaje preoperatorio de estas lesiones. También y especialmente su capacidad de localizar simultáneamente, con una sola punción, la lesión mamaria y el ganglio centinela, la convierten en una técnica más fácil de realizar y menos traumática y nos inclina a aconsejarla como técnica de elección para la localización quirúrgica de los casos de cáncer de mama clínicamente ocultos tributarios de un tratamiento conservador y BGC.

10. CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

- 1.1. La técnica de localización radiodirigida de la lesión oculta (ROLL) mediante la inyección intralesional del trazador, es tan efectiva como el marcaje mediante guía metálica (GM) para la localización y exéresis del cáncer de mama no palpable.
- 1.2. La inyección intralesional del trazador permite la localización de la lesión mamaria no palpable y la localización y biopsia del ganglio centinela (BGC) en un solo procedimiento. Esto permite obviar la necesidad de localizar la lesión mamaria mediante la colocación de una guía metálica, evitándose de esta forma una segunda punción y sin pérdida de efectividad en la localización del ganglio centinela (GC).
- 1.3. La técnica ROLL es más rápida y sencilla que la localización mediante guía metálica, permitiendo un acortamiento del tiempo radiológico y una tendencia a un menor tiempo quirúrgico.
- 1.4. Con la técnica ROLL se consigue una exéresis completa de la lesión sin necesidad de reexéresis, más efectiva que con la guía metálica.
- 1.5. El peso y volumen de las piezas quirúrgicas son discretamente mayores con la técnica ROLL.
- 1.6. La técnica ROLL es mejor tolerada por las pacientes que la guía metálica.

- 1.7. Como conclusión final, aconsejamos la utilización de la técnica ROLL para la localización preoperatoria del cáncer de mama oculto, porque permite con una sola punción la localización conjunta del GC y su posterior exéresis en el mismo acto quirúrgico, es un método tan eficaz como la GM para la exéresis quirúrgica completa de la lesión, siendo más rápido y mejor tolerado por las pacientes.

11. ÍNDICE DE TABLAS

11. INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Categorías BI-RADS	14
Tabla 2. Clasificación TNM (AJCC, 2010). Tamaño tumoral.....	18
Tabla 3. Clasificación TNM (AJCC, 2010). Estado ganglionar	19
Tabla 4. Clasificación TNM (AJCC, 2010). Metástasis.....	20
Tabla 5. Clasificación TNM de estadificación (AJCC, 2010).	21
Tabla 6. Apariencia ecográfica de los ganglios linfáticos axilares.....	22
Tabla 7. Recomendaciones y niveles de evidencia de la BGC. ASCO 2005	25
Tabla 8. Reunión de Consenso BGC en cáncer de mama. Salamanca 2001.....	42
Tabla 9. Reunión de Consenso BGC en cáncer de mama. Murcia 2006.....	44
Tabla 10. Comparativa indicaciones de la BGC en cáncer de mama.....	45
Tabla 11. Estudio piloto. Hallazgos clínicos y radiológicos	56
Tabla 12. Estudio piloto. Resultados linfofotogrammográficos	57
Tabla 13. Estudio piloto. Resultados de la BGC y del VAX	58
Tabla 14. Datos demográficos: edad	86
Tabla 15. Tamaño mamográfico expresado en mm	91
Tabla 16. Tiempo localización expresado en minutos.....	94
Tabla 17. Resumen de los datos clínicos y radiológicos	95
Tabla 18. Márgenes Quirúrgicos I.....	97
Tabla 19. Márgenes Quirúrgicos II	97
Tabla 20. Ampliación Segundo Tiempo Quirúrgico.....	99
Tabla 21. Tiempo Quirúrgico expresado en minutos.....	99
Tabla 22. RX pieza quirúrgica. Distancia máxima (media) expresada en mm	101
Tabla 23. RX pieza quirúrgica. Concentricidad expresada en mm	101
Tabla 24. Resumen datos quirúrgicos	102

Tabla 25. Estadios AP	103
<i>Tabla 26. Tipo histológico</i>	104
Taba 27. Grado tumoral	105
Tabla 28. Tamaño histológico expresado en mm	106
Tabla 29. Concentricidad expresada en mm	108
Tabla 30. Peso pieza quirúrgica expresado en gramos	109
Tabla 31. Resumen resultados patológicos	109
Tabla 32. Resumen datos BGC	114

12. ÍNDICE DE FIGURAS

12. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo valoración ecográfica y manejo ganglios axilares en CM	24
Figura 2. Esquema de la inyección del radiotrazador por vía peritumoral.	53
Figura 3. Comprobación ecográfica de la inyección del trazador en la Técnica ROLL	78
Figura 4. Comprobación mamográfica de la inyección del trazador en la Técnica ROLL. Combinación del trazador con contraste yodado no iónico hidrosoluble	79
Figura 5. Edad. Boxplot	87
Figura 6. Diagrama de barras. Localización mamográfica	88
Figura 7. Diagrama de barras. Patrón presentación mamográfica.....	89
Figura 8. Afectación mamaria, lateralidad	90
Figura 9. Boxplot. Tamaño mamográfico.....	91
Figura 10. Método diagnóstico	92
Figura 11. Técnica de imagen para la localización	93
Figura 12. Boxplot. Tiempo localización	94
Figura 13. Valoración del dolor	96
Figura 14. Márgenes quirúrgicos	98
Figura 15. Tiempo Quirúrgico. Boxplot	100
Figura 16. Estadios histológicos	104
Figura 17. Tipo histológico	105
Figura 18. Grado tumoral	106
Figura 19.Tamaño AP. Boxplot	107
Figura 20. Distancia máxima AP expresada en mm. Boxplot	108
Figura 21. Detección del GC	111
Figura 22. Resultado BGC	112
Figura 23. Resultado VAX en fallo localización GC.....	113

13. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

13. INDICE DE ABREVIATURAS

CM: Cáncer de Mama

MX: Mamografía

RM: Resonancia Magnética

ACR: American College of Radiology

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Date System

PAAF: Punción Aspirativa con Aguja Fina

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

BAV: Biopsia Asistida por Vacío

ACP: College of American Pathologist

RH: Receptores Hormonales

RE: Receptores de Estrógenos

RP: Receptores de Progesterona

BGC: Biopsia del Ganglio Centinela

VGA: Vaciamiento Ganglionar Axilar

LMNP: Lesiones de Mama No Palpables

GM: Guía Metálica

ROLL: Radioguided Occult Lesión Localisation=

Localización Radiodirigida de Lesión Oculta

CC: Craneo-Caudal

ML: Medio lateral

AP: Anatomía Patológica

H&E: Hematoxilina-Eosina

IHQ: Inmunohistoquímica

UPM: Unidad de Patología Mamaria

CDIS: Carcinoma Ductal In Situ

14. APÉNDICES

14. APÉNDICES

LOCALIZACIÓN PREOPERATORIA CÁNCER DE MAMA

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE Y APELLIDOS.....

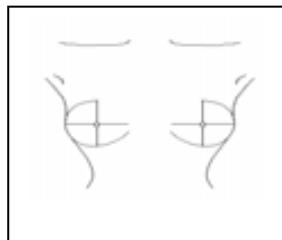
NHC..... FECHA.....

DATOS RADIOLÓGICOS

MÉTODO LOCALIZACIÓN

- GM
- ROLL

LOCALIZACIÓN MAMOGRÁFICA



TÉCNICA IMAGEN

- ESTEREOTAXIA
- ECOGRAFIA

FECHA..... HORA INICIO..... HORA FINAL.....

DATOS DE MEDICINA NUCLEAR

FECHA..... HORA DOSIS.....

TRAZADOR..... DOSIS.....

HORA LINFOGAMMAGRAFÍA.....

DATOS DEL QUIRÓFANO

FECHA.....

HORA INICIO..... HORA FINAL.....

Título del ensayo clínico

Estudio comparativo de la localización preoperatoria del cáncer de mama no palpable mediante guía metálica (GM) o radiodirigida (ROLL).

Investigador

Dr. A. Mariscal Martínez, Médico especialista en Radiodiagnóstico, Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

Definiciones y antecedentes

La mejoría y extensión de los Programas de Cribado Poblacional mediante mamografía han permitido un diagnóstico de un mayor número de cánceres de mama clínicamente ocultos.

Una exacta localización preoperatoria de estas lesiones mamarias clínicamente ocultas es esencial no solo porque permite asegurar una extirpación quirúrgica de la misma, sino que también se consigue un resultado cosmético óptimo y mínima morbilidad.

Para su localización se debe recurrir a métodos radiológicos durante las horas previas a la cirugía. La técnica más frecuentemente utilizada es la inserción de una guía metálica (GM), mediante guía por estereotaxia o ecografía. La guía se inserta a través de la piel utilizando la distancia más corta posible hasta la lesión. El cirujano sigue el trayecto de la aguja hasta el extremo distal de la guía que atraviesa la lesión y escinde el área de tejido por encima.

Entre los problemas encontrados con esta técnica incluyen el % de fallos de excisión de la lesión, que varía entre las series publicadas del 1,5 al 10%. Entre los factores asociados al fallo de la excisión incluyen el tipo de lesión, la localización exacta de la aguja, desplazamiento o rotura de la guía, pobre comunicación entre radiólogo y cirujano y tipo de aguja utilizada. Los estudios han reportado un % de éxito de localización del 82,1 - 93,7%.

En los últimos años se ha comenzado a utilizar una nueva técnica de Medicina Nuclear para la localización de LMNP de mama denominada ROLL (radioguided occult lesion localisation) que consiste en la inyección intratumoral de un radiotrazador mediante ecografía o estereotaxia y su localización y excisión con la ayuda de una sonda gamma intraoperatoria.

Objetivos

El objetivo general será determinar si existen diferencias en la capacidad de detección de GM vs ROLL, es decir determinar la eficacia de ambas técnicas, entendiendo ésta por el Nº de pacientes en el que se localiza / Nº totales.

Determinar posibles diferencias en otros parámetros específicos de eficacia (tiempo invertido en la localización quirúrgica, estado de los márgenes de resección AP, distancia entre el límite de la lesión y el margen quirúrgico, etc).

Procedimientos

Si consiente en participar sucederá lo siguiente:

Me asignarán, a uno de los dos grupos: GM o ROLL

En el caso de ser incluida en el grupo GM, al igual que se ocurriría en una paciente no incluida en el estudio, me localizarían la LMNP mamaria mediante la colocación de una guía metálica bajo control por estereotaxia o ecografía. Esto se realizaría el mismo día de la intervención, previo a la biopsia quirúrgica.

En caso de ser incluida en el grupo ROLL, no se colocaría ninguna aguja, practicándose la localización de la LMNP mediante la inyección intralesional del trazador, bajo control por estereotaxia o ecografía, el mismo día o el día anterior de la intervención.

En cualquiera de los dos casos, y al igual que se haría a otras pacientes no incluidas en el estudio, se realizará la localización y biopsia del ganglio centinela.

Beneficios

He de saber que probablemente la inclusión en cualquiera de los dos grupos no comporte ninguna diferencia en la eficacia de localización de la lesión, si bien pueden existir diferencias en otros parámetros específicos de eficacia, como pueden ser el tiempo invertido en la localización quirúrgica y quirúrgica, estado de los márgenes de resección AP, etc. Por lo tanto mi participación podrá ayudar a determinar la técnica de localización más eficaz y poder ser aplicada de forma sistemática en todas las pacientes.

Riesgos

Con ambas técnicas cabe una muy pequeña posibilidad de fallo en la localización de la lesión, que sería el mismo en una paciente no incluida en el estudio.

Alternativas

Sé perfectamente que la participación en este y en cualquier otro estudio es del todo voluntaria. Por tanto, la alternativa de no participar no va a suponer ninguna desventaja para mí.

Confidencialidad

Me comentarán todos los resultados de todas las pruebas del estudio y se darán a conocer a mi médico (al menos que yo manifieste lo contrario). A excepción de esta revelación toda información obtenida en el estudio será considerada confidencial y sólo será utilizada para esta investigación. Mi identidad será en todo momento preservada.

Dudas y cuestiones

El Dr. _____, ha discutido esta información conmigo y se ha ofrecido a responder a mis preguntas. En caso de tener más dudas, puedo ponerme en contacto con él en el teléfono _____.

Derecho al abandono

Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rechazar o abandonar en cualquier momento, sin que ello comporte un peligro para mí, ni una peor atención por parte del equipo que me atiende.

Consentimiento

Consiento en participar en este estudio. He recibido una copia de este impreso y he tenido la oportunidad de leerlo.

Nombre y apellidos:

Fecha:

Firma

Firma del médico responsable

15. BIBLIOGRAFÍA

15. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/>
- ² La situación del cáncer en España. Áreade epidemiología ambiental y cáncer. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones. Madrid.2005. Disponible en: <http://cne.isciii.es/morta/>.
- ³ Proceso Asistencial Integrado Cáncer de Mama. Detección Precoz del Cáncer de Mama. 3^a Edición. Consejería de Salud. Sevilla, 2011.
- ⁴ Izquierdo A, Gispert R, Saladie F, Espinàs JA. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer de mama. Med Clin 2008; 9: 50-2.
- ⁵ Cleries R, Ribes J, Esteban L, Martinez JM, Borras JM. Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. Ann Oncol 2006; 17: 1783-91.
- ⁶ Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1784-92.
- ⁷ Manchon P, Borràs JM, Ferro T, Espinàs JA on behalf of the Breast Cancer Oncoguia Group. Breast Cancer Oncoguia. Clin Transl Oncol 2010; 12: 113-37.
- ⁸ Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. J Clin Oncol 1996; ;14: 1730-6.
- ⁹ Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 1997; 277: 997-1003.

¹⁰ American College of Radiology. ACR BI-RADS: mammography. 4th ed. In: ACR BI-RADS Breast Imaging Reporting and Data System: breast imaging atlas. Reston, Virginia: Americam College of Radiology; 2003.

¹¹ Morris KT, Pommier RF, Morris A, Schmidt WA, Beagle G, Alexander PW, et al. Usefulness of the triple test score for palpable breast masses; discussion 1012-3. Arch Surg 2001 136: 1008-12.

¹² Clark GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? Breast Cancer Res Treat 1994; 30: 117-26.

¹³ Veronesi U, Galimberti V et al. Prognostic significance of number and level of axillary nodal metastasis in breast cancer. Breast 1993; 2: 224-8.

¹⁴ Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, limph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181-187.

¹⁵ Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologist Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 966-78.

¹⁶ Cleator S and Ashworth A. Molecular profiling of breast cancer: clinical implications. British Journal of Cancer 2004; 90: 1120-4.

¹⁷ TNM classification, AJCC (American Joint Committee on Cancer) Staging anual, 7th edition. 2010.

¹⁸ Feu J, Tresserra F, Fábregas R, Navarro B, Grases PJ, Suris JC, et al. Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection. Radiology 1997; 205: 831-5.

¹⁹ Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. AJR 2008; 191: 646–52.

²⁰ Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KGA, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breas cancer. EJC 2003; 39: 1068-73.

²¹ Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR* 2006; 186: 1342-8.

²² de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999; 86:1459–62.

²³ Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a preoperative staging procedure. *Eur J Cancer* 2003; 39: 170–4.

²⁴ Damera A, Evans AJ, Cornford EJ, Wilson ARM, Burrell HC, James JJ, et al. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1310–3.

²⁵ Nori J, Vanzi E, Bazzocchi M, Bufalini FN, Distante V, Branconi F, et al: Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2007; 193: 16-20.

²⁶ Britton PD, Goud A, Godward S, Barter S, Freeman A, Gaskarth M, et al: Use of ultrasound-guided axillary node core biopsy in staging of early breast cancer. *Eur Radiol* 2009; 19: 561-9.

²⁷ García-Ortega MJ, Alvarez M, Fuentes E, Rioja P, Benítez A, Martínez M. Pretreatment axillary ultrasonography and core biopsy in patients with suspected breast cancer: Diagnostic accuracy and impact on management. *Eur J Radiol* 2011; 79: 64-72.

²⁸ Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20.

²⁹ Yegiyants S, Romero LM, Haigh PI, DiFronzo LA. Completion axillary lymph node dissection not required for regional control in patients with breast cancer who have micrometastases in a sentinel node. *Arch Surg.* 2010; 145: 564-9.

³⁰ Pepels MJ, de Boer M, Bult P, van Dijck JA, van Deurzen CH, Menke-Pluymers MB, et al., Regional Recurrence in Breast Cancer Patients With Sentinel Node Micrometastases and Isolated Tumor Cells. *Ann Surg* 2012; 255:116–21

³¹ Lee CH. Screening mammography: proven benefit, continued controversy. *Radiol Clin N Am.* 2002; 40: 395-407.

³² Cady B, Stone MD, Schuler JG, et al. The new era in breast cancer: invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996;131: 301–8.

³³ Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, et al. The relationship between surgical factors and margin status after breast conservation surgery for early stage breast cancer. *Am J Surg* 2008; 197: 740–6.

³⁴ Goedde TA, Frykberg ER, Crump JM, Lay SF, Turetsky DB, Linden SS. The impact of mammography on breast biopsy. *Am Surg* 1992; 58: 661-6.

³⁵ Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma *in situ* in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1546-54.

³⁶ Dunne C, Burke JP, Morrow M, *et al MR.* Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1615–20.

³⁷ Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-40.

- ³⁸ Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast cancer. Ann Surg 1997; 226: 271-8.
- ³⁹ Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996; 276: 1818-22.
- ⁴⁰ Cox CE, Pendas S, Cox JM, Josph E, Shons AR, Yeatman T, et al: Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. Ann Surg 1998; 227: 645-53.
- ⁴¹ 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.
- ⁴² Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrida S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 368-73.
- ⁴³ Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrida S, Luini A, Galimberti V. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. Ann Surg 2010; 251: 595–600.
- ⁴⁴ Chadwick DR, Shorthouse AJ. Wire-directed localization biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of breast cancer. Eur J Surg Oncol 1997; 23: 128-33.
- ⁴⁵ Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Luethke JM, Hopper KD, Yakes WF et al. Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. Radiology.1990; 176: 741–7.
- ⁴⁶ Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, Stavros AT, Jonhson KK, Yakes WF, et al. Us-guided automated large-core breast biopsy. Radiology 1993; 187: 507-11
- ⁴⁷ Liberman L. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art the millennium. Radiology 2000; 174: 1191-9.
- ⁴⁸ Liberman L,Feng TL,Dershaw DD,Morris EA,Abramson AF. US-guided core breast biopsy:useandcost-effectiveness. Radiology.1998; 208: 717–23.

- ⁴⁹ Parker SH, Klaus AJ. Performing a breast biopsy with a directional, vacuum-assisted biopsy instrument. Radiographics 1997; 17: 1233-52.
- ⁵⁰ Liberman L, Drotman M, Morris EA, Latrenta LR, Abramson AF, Zakowski MF et al. Imaginghistologic discordance at percutaneous breast biopsy. Cancer 2000; 89: 2538-46.
- ⁵¹ Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic Breast Imaging, 1a ed. New York, Thieme, 1997: 112-20.
- ⁵² Dodd GD, Greening RR, Wallace S. The radiologic diagnosis of cancer. In Nealon TF Jr (ed). Management of the patient with cancer. Philadelphia: Saunders, 1965; 88.
- ⁵³ Libshitz HI, Feig SA, Fetouh S. Needle localization of nonpalpable breast lesions. Radiology 1976; 121: 557 – 60.
- ⁵⁴ Hall FM, Frank HA. Preoperative localization of nonpalpable breast lesions. AJR 1979; 132: 101- 5.
- ⁵⁵ Homer MJ. Localization of nonpalpable breast lesions technical aspects and analysis of 80 cases. AJR 1983; 140: 807-11.
- ⁵⁶ Gisvold JJ, Martin JK. Prebiopsy localization of nonpalpable breast lesions. AJR 1984; 143: 477-81.
- ⁵⁷ Frank HA, Hall FM, Steer ML: Preoperative localization of nonpalpable breast lesions demonstrated by mammography. N Engl J Med, 1976; 295: 259-60.
- ⁵⁸ Mühlow A. A device for precision needle biopsy of breast at mammography. AJR 1974; 121: 843-5.
- ⁵⁹ Bolmgren J, Jacobson B, Nordenström B. Stereotaxic instrument for needle biopsy of the mamma. AJR 1977; 129: 121-5.
- ⁶⁰ Kopans DB, Meyer JE, Lindfors KK, Bucchianeri SS.. Breast sonography to guide cyst aspiration and wire localization of occult solid lesions. AJR 1984; 143: 489 - 92.

- ⁶¹ Kuhl CK, Elevelt A, Leutner CC, Gieseke J, Pakos E, Schild HH. Intervventional breast MR imaging: clinical use of a stereotactic localization end biopsy device. Radiology 1997; 204: 667-75.
- ⁶² Kopans DB, De Luca S. A modified needle hookwire to simplify pre-operative localization of occult breast lesions. Radiology 1980; 134: 781-5.
- ⁶³ Rissanen TJ, Mäkäräinen HP, Mattila SI, Karttunen AI, Kiviniemi HO, Kallioinen MJ, et al. Wire localization biopsy of breast lesions: A review of 425 cases found in screening or clinical mammography. Clin Radiol 1993; 47: 14-22.
- ⁶⁴ Rosenberg AL, Schwart GF, Feig SA, Patchefsky AS. Clinically occult breast lesions: Localization and significance. Radiology 1987; 162: 167-70.
- ⁶⁵ Homer MS, Smith TS, Safaii H. Prebiopsy needle localization. Methods, problems and expected results. Breast imaging: current status and future directions. Radiol Clin North Am 1992; 30: 139-53.
- ⁶⁶ Rappaport W, Thomson S, Wong R, Leong S, Villar H. Complications associated with needle localization biopsy of the breast. Surg Gynecol Obst 1991; 172: 303-6.
- ⁶⁷ Jackman RJ, Marzoni FA. Needle-localized breast biopsy: why do we fail?. Radiology 1997; 204: 677-84.
- ⁶⁸ Riedl CC, Pfahl G, Memarsadeghi M, Wagner T, Fitzal F, Rudas M et al. Lesion miss rates and false-negative rates for 1115 consecutive cases of stereotactically guided needle-localized open breast biopsy with long-term follow. Radiology 2005; 237: 847-53.
- ⁶⁹ Verloffen HM, Peeters PH, Pijnappel RM, Koot VC, Schipper ME, Rinkes IH. Diagnostic accuracy of needle-localized open breast biopsy for impalpable breast disease. Br J Surg 2000; 87: 344-7.
- ⁷⁰ Liberman L, Benton CL, Dershaw DD, Abramson AF, LaTrenta LR, Morris EA. Learning curve for stereotactic breast biopsy: how many cases are enough?. AJR 2001; 176: 721-7.
- ⁷¹ Skinner KA, Silberman H, Sposto R, Silverstein MJ. Palpable breast cancers are inherently different from nonpalpable breast cancers. Ann Surg Oncol 2001; 8: 705-10.

- ⁷² Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Hermann G, de Csepel J, Estabrook A, et al. Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics. Ann Surg 2002; 235: 246-51.
- ⁷³ Svane G. A stereotactic technique for preoperative marking of nonpalpable breast lesions. Acta Radiol 1983; 24: 145-51.
- ⁷⁴ Moss HA, Barter SJ, Nayagam M, Lawrence D, Pittam M. The use of carbon suspension as an adjunct to wire localisation of impalpable breast lesions. Clin Radiol 2002; 57: 937-44.
- ⁷⁵ Mullen DJ, Eisen RN, Newman RD, Perrone PM, Wilsey JC. The use of carbon marking after stereotactic large core needle breast biopsy. Radiology 2001; 218: 255-60.
- ⁷⁶ Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. Carbon localization of impalpable breast lesions. The breast 2003; 12: 264-9.
- ⁷⁷ Ruiz-Delgado MA, López-Ruiz JA, Sáiz-López A. Abnormal mammography and sonography associated with foreign-body giant-cell reaction after stereotactic vacuum-assisted breast biopsy with carbon marking. Acta Radiol. 2008; 49: 1112-8.
- ⁷⁸ Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993; 2: 335-40.
- ⁷⁹ McMasters 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 multinstitutional study. Ann Surg 2001; 233: 676-87.
- ⁸⁰ Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Rosato F, et al. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel lymph node in breast cancer patients. J Surg Oncol 2000; 74: 69-74.

- ⁸¹ Mariscal A, Balliu E, Solá A, Pérez A, Fraile M, Julián 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.
- ⁸² Reunión de Consenso sobre la biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Rev Senología Patol Mam 2007; 20: 16-20.
- ⁸³ Nieweg OE, Jansen L, Valdés Olmos RA, Rutgers EJT, Peterse JL, Hoefnagel KAA et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Eur J Nucl Med 1999; 26: 11-6.
- ⁸⁴ Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. Ann Surg 1995; 231: 394-401.
- ⁸⁵ International commission on radiological protection. Publication 60. Oxford: Pergamon Press; 1991.
- ⁸⁶ Stratmann SL, McCarty TM, Kuhn JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. Am J Surg. 1999; 178: 454-7.
- ⁸⁷ Miner TJ, Shriver CD, Flicek PR, Miner FC, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, et al. Guidelines for the safe use of radioactive materials during localization and resection of the sentinel lymph node. Ann Surg Oncol. 1999; 6: 75-82.
- ⁸⁸ Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220: 391-401.
- ⁸⁹ Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, Van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. J Am Coll Surg 1998; 186: 275-83.
- ⁹⁰ 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: 1864-7.

- ⁹¹ 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 Oncol. 2000; 11: 701-5.
- ⁹² Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. Cancer 2006; 106: 4-16.
- ⁹³ Sabin LH, Wittekind C. International Union Against cancer. TNM Clasification of Malignant Tumours (6th edn). Wiley-Liss: New York, 2002.
- ⁹⁴ Ganglio Centinela y Cáncer de mama. Reunión Nacional Consenso de Salamanca. Rev Senología Patol Mam . Mamaria 2002; 15: 49-50.
- ⁹⁵ Zurruda S, Galimberti V, Monti S, Luini A. Radioguided localization of occult breast lesions. Breast 1998; 7: 11-3.
- ⁹⁶ Valdés-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ, et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. J Nucl Med 2000; 41: 1500-6.
- ⁹⁷ Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan 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 Luini A, Zurruda S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, et al. Comparison of radioguided excisión with wire localization of occult breast lesions. British Journal of Surgery 1999; 86: 522-5.
- ⁹⁹ Gallegos JF, Tanis PJ, Deurloo EE, Nieweg OE, Rutgers EJT, Kroon BB, et al. Radioguided surgery improves outcome of therapeutic excision in non-palpable invasive breast cancer. Nucl Med Commun 2004; 25: 227-32.
- ¹⁰⁰ Van Rrjk MC, Tanis PJ, Nieweg OE, Loo CE, Valdés-Olmos RA, Oldenburg HSA, et al. Sentinel node biopsy and concomitant probe-guided tumor excision of non palpable breast cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14: 627-32.

- ¹⁰¹ 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.
- ¹⁰² 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.
- ¹⁰³ Cody HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumbar M, Yeung H, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 13-9.
- ¹⁰⁴ Liberman L, Cody HS, Hill AD, Rosen PP, Yeh SD, Akhurst T, et al. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999; 211: 835-44.
- ¹⁰⁵ Nieweg OE. Lymphatics of the breast and the rationale for different injection techniques. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 71-3.
- ¹⁰⁶ Tanis PJ, Deurloo EE, Valdes RA, Olmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE, et al. Single intralesional tracer dose for radio-guided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 850-5.
- ¹⁰⁷ Paganelli G, Veronesi U. Innovation in early breast cancer surgery: radio-guided occult lesion localization and sentinel node biopsy. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 625-7.
- ¹⁰⁸ Fraile M, Mariscal A, Lorenzo C, Solà M, Julián FJ, Gubern JM, et al. Radiolocalización de las lesiones mamarias no palpables combinada con la biopsia del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama. *Cir Esp* 2005; 77: 36-9.
- ¹⁰⁹ Carcoforo P, Basaglia E, Soliani G, Gergossi L, Corcione S, Pozza E, et al. Sentinel node biopsy in the evaluation of the internal mammary node chain in patients with breast cancer. *Tumori* 2002; 88: 5-7.

- ¹¹⁰ Dupont E, Cox CE, Nguyen K, Salud CJ, Peltz ES, Whitehead GF, et al. Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection. Ann Surg Oncol 2001; 8: 833-6.
- ¹¹¹ Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. *Diagnostic breast imaging*. New York, NY: Thieme, 1997: 112-120.
- ¹¹² 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: 283-85.
- ¹¹³ 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.
- ¹¹⁴ 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.
- ¹¹⁵ Rönkä R, Krogerus L, Leppänen E, von Smitten K, Leidenius M. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy. Am J Surg 2004; 187: 491-6.
- ¹¹⁶ Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Frirdland J, Berman C, et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. Ann Surg 2001; 8: 711-5.
- ¹¹⁷ 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.
- ¹¹⁸ Moreno M, Wiltgen JE, Bodanese B, Schmitt RC, Gutfilen B, da Fonseca LM. Radioguided breast surgery for occult lesion localization: correlation between two methods. J Exp Clin Cancer Res 2008; 27: 29.

- ¹¹⁹ Hughes JH, Mason MC, Gray RJ, McLaughlin SA, Degnim AC, Fulmer JT, et al. A multi-site validation trial of radioactive seed localization as an alternative to wire localization. *Breast J* 2008; 14: 153-7.
- ¹²⁰ van der Ploeg IM, Hobbelink M, van den Bosch MA, Mali WP, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg. Radioguided occult lesion localisation' (ROLL) for non-palpable breast lesions: a review of the relevant literature. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34: 1-5.
- ¹²¹ Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, Goldsmith CH, Kahnamoui K. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37: 388-97.
- ¹²² Sajid MS, Parampalli U, Haider Z, Bonomi R. Comparison of radioguided occult lesion localization (ROLL) and wire localization for non-palpable breast cancers: a meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2012; 105: 852-8.
- ¹²³ Liberman L, Kaplan J, Van Zee KJ, Morris EA, LaTrenta LR, Abramson AF, et al. Bracketing wires for preoperative breast needle localization. *AJR* 2001; 177: 565–72.
- ¹²⁴ Gallegos JF, Tanis PJ, Deurloo EE, Nieweg OE, Rutgers EJT, Kroon BB, et al. Radioguided surgery improves outcome of therapeutic excision in non-palpable invasive breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 227-32.
- ¹²⁵ Graham RA, Homer MJ, Sigler CJ, et al. The efficacy of specimen radiography in evaluating the surgical margins of impalpable breast carcinoma. *AJR* 1994; 162 :33–6.
- ¹²⁶ D'Orsi CJ. Management of the breast specimen. *Radiology* 1995; 194: 297–302.
- ¹²⁷ Mazouni C, Rouzier R, Balleyguier C, Sideris L, Rochard F, Delaloge S, et al. Specimen radiography as predictor of resection margin status in non-palpable breast lesions. *Clinical Radiology* 2006; 61: 789-96.
- ¹²⁸ Giacalone PL, Bourdon A, Trinh PD, Taourel P, Rathat G, Sainmont M, et al. Radioguided occult lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL) versus wire-guided localization plus sentinel node detection: a case control study of 129 unifocal pure invasive non-palpable breast cancers. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 222-9.

- ¹²⁹ De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifirò G, Luini A, Ferrari M, Prisco G, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Q J Nucl Med 2002; 46: 145-51.
- ¹³⁰ Strnad P, Rob L, Halaska MG, Chod J, Zuntova A, Moravcova Z. Radioguided occult lesion localisation in combination with detection of the sentinel lymph node in non-palpable breast cancer tumours. Eur J Gynaecol Oncol. 2006; 27: 236-8.
- ¹³¹ De Cicco C, Trifirò G, Intra M, Marotta G, Ciprian A, Frasson A, et al. Optimised nuclear medicine method for tumour marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 349-54.
- ¹³² Intra M, de Cicco C, Gentilini O, Luini A, Paganelli G. Radioguided localisation (ROLL) of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node biopsy (SNOLL): the experience of the European Institute of Oncology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34: 957-8.
- ¹³³ Gray RJ, Giuliano R, Dauway EL, Cox CE, Reintgen DS. Radioguidance for nonpalpable primary lesions and sentinel node(s). Am J Surg 2001; 18: 404-6.
- ¹³⁴ Paganelli G, Luini A, Veronesi U. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. Ann Oncol 2002; 13: 1839-40.
- ¹³⁵ Monti S, Galimberti V, Trifiro G, De Cicco C, Peradze N, Brenelli F, et al. Occult breast lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL): experience with 959 patients at the European Institute of Oncology. Ann Surg Oncol 2007; 14: 2928-31.
- ¹³⁶ Feggi L, Basaglia E, Corcione S, Querzoli P, Solian G, Ascanelli S, et al. Prandini N, Bergossi L, Carçoforo P. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1589-96.
- ¹³⁷ Barros A, Cardoso MA, Sheng PY, Costa PA, Pelizon C. Radioguided localisation of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002; 29: 1561-5.

- ¹³⁸ Tanis PJ, Deurloo EE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE, Besnard APE et al. Single intralesional tracer dose for radio-guided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node. Ann Surg Oncol 2001; 8: 850-5.
- ¹³⁹ Lavoué V, Nos C, Clough KB, Baghaie F, Zerbib E, Poulet B, et al. Simplified technique of radioguided occult lesion localization (ROLL) plus sentinel lymph node biopsy (SNOLL) in breast carcinoma. Ann Surg Oncol 2008; 15: 2556-61
- ¹⁴⁰ Patel A, Pain SJ, Britton P, Sinnatamby R, Warren R, Bobrow L, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and sentinel node biopsy for impalpable invasive breast cancer. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 918-23.
- ¹⁴¹ Barros A, Barros MA, Andrade FE, Mori LJ, Costa PA, Sheng PY, et al. Combined radioguided nonpalpable lesion localization and sentinel lymph node biopsy for early breast carcinoma. Ann Surg Oncol 2007; 14: 1472-7.
- ¹⁴² Besic N, Kramaric A, Podnar B, Perhavec A, Music M, Grazio-Frkovic S, et al. Factors correlated to successful surgical treatment of 181 non-palpable invasive breast carcinomas. The Breast 2009; 18: 294-8.