



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

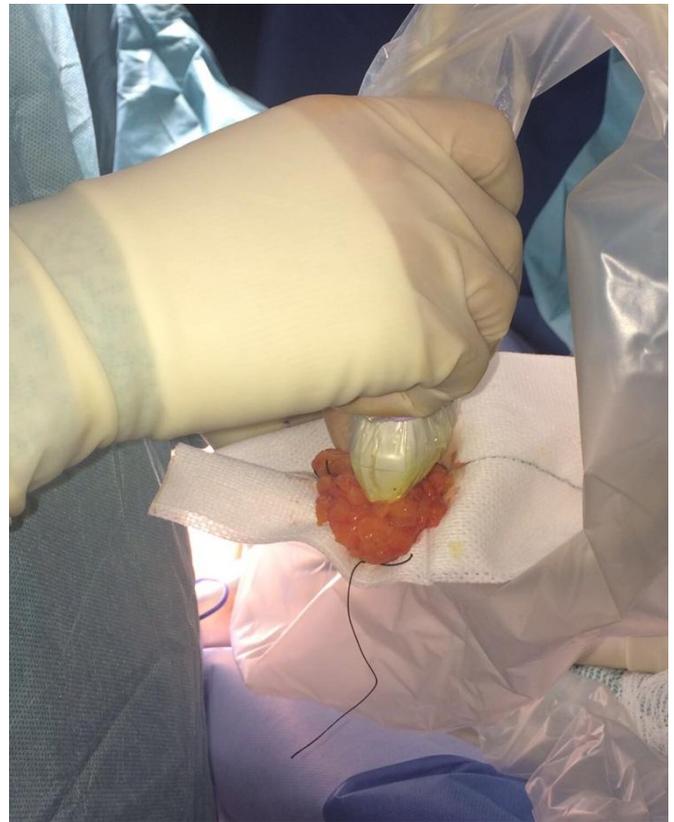
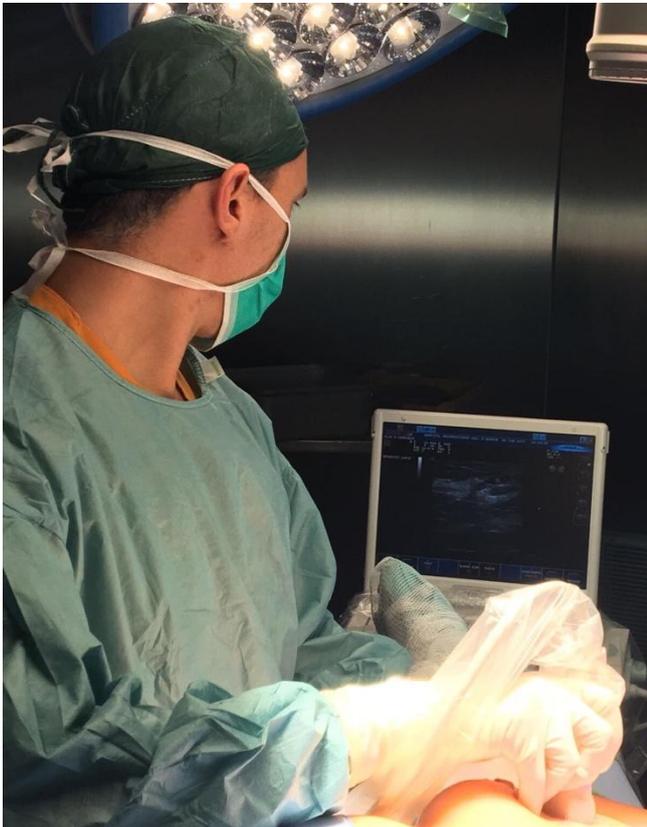
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Tesis
Doctoral

**Beneficio de la Ecografía intraoperatoria en la
cirugía del cáncer de mama en estadio inicial**

Antonio Jesús Esgueva Colmenarejo



Directores

Isabel Rubio Rodríguez
Antonio Gil Moreno

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de doctorado en medicina

Tipo de trabajo: Tesis Doctoral

Título: Beneficio de la Ecografía intraoperatoria en la cirugía del cáncer de mama en estadio inicial

Autor: Antonio Jesús Esgueva Colmenarejo

Directores: Isabel Rubio Rodríguez y Antonio Gil Moreno

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Medicina Preventiva y Salud

Pública, Universitat Autònoma de Barcelona, 2017

In memoriam del Dr. Jordi Xercavins Montosa

A la Dra Rubio, por todo el esfuerzo depositado en esta tesis, por las correcciones express, por las oportunidades, por todo lo que he aprendido y por todo el apoyo. Las palabras se quedan cortas para agradecerte todo. Un líder no empuja a la meta, un líder conoce el camino y guía a través del mismo.

A mis compañeros de la Unidad de Patología Mamaria: Drs. Córdoba, Espinosa, Rodríguez, Sisó. Quiero incluir también al Dr. Cortadellas y al Dr Díaz Botero. Muchas gracias a todos por la ayuda con los datos y el apoyo diario. Al servicio de Radiología: Drs. Miranda, Torres, Rus, Salvador y en especial al Dr Salazar por toda la ayuda. Y no quiero olvidarme del Dr. Peg.

A todas las pacientes que forman parte de esta tesis y que son el objetivo de la misma.

A mis padres y a mi hermana, por apoyarme y creer en mí, por el esfuerzo que han realizado. A *la yaya* y a *Pepe* que no cabría en sí de leer esto.

A María, a pesar de la distancia y de los años hay cosas que no cambian. Muchas muchas gracias. Guada lo mismo va por ti. Y no me olvido de Carol, Diana, Laura y Raquel.

A Nuria, la válvula de escape de toda la tesis. Merche, el empuje constante y las ganas de tirar hacia delante. Gracias por el apoyo y los momentos de risa.

A Mike, por todo el tiempo, por todos los ánimos y por no dejar de creer en que se puede.

INDICE

INTRODUCCIÓN	11
1.1.- De la cirugía radical a la cirugía conservadora en el cáncer de mama	12
1.2- Evaluación de los márgenes	16
1.3 Cosmesis en la cirugía conservadora de mama	18
1.4 Cirugía guiada en el cáncer de mama	20
-1.4.1 Cirugía guiada por palpación.....	20
-1.4.2 Marcaje con arpón	21
-1.4.3. Cirugía radioguiada	22
1.5 Ecografía intraoperatoria:.....	23
1.5.1 Colocación de clip ecovisible para facilitar la cirugía ecoguiada.....	27
1.5.2 Resultados cosméticos	29
1.5.3 Coste de la cirugía ecoguiada	29
1.5.4 Formación y curva de aprendizaje:	30
MATERIAL Y METODOS.....	32
2.1 Tipos de marcaje y cirugía.....	33
2.1.1 Marcaje con arpón.....	33
2.1.2 Cirugía ecoguiada	36
2.2 Estudio anatomopatológico.....	42
2.2.1 Ampliación de márgenes	43
2.2.2 Medidas de los volúmenes	44
2.3 Estudio estadístico	45
HIPÓTESIS	48
OBJETIVOS	50
RESULTADOS.....	52
5.1 Características de las pacientes	53
5.2 Tamaños y volúmenes de las piezas quirúrgicas y de los tumores.....	54
5.3 Tiempo de cirugía.....	57
5.4 Estado de los márgenes y necesidad de segundas cirugías	58
5.5 Curva de aprendizaje	60
5.6 Coste de ambas técnicas.....	63

5.7 Estudios de supervivencia.....	64
DISCUSIÓN	66
6.1 Estado de los márgenes y necesidad de segundas cirugías.....	67
6.2. Volúmenes de las piezas	73
6.3 Coste de la cirugía.....	77
6.4 Tiempo empleado en la cirugía.....	79
6.5 Curvas de aprendizaje.....	80
CONCLUSIONES.....	84
BIBLIOGRAFIA	86

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Tasa de márgenes afectos de la cirugía radioguiada	23
Tabla 2: Tasa de márgenes afectos según estudios incluidos en el meta-análisis de Pan..	26
Tabla 3: Tasa de márgenes afectos según los estudios incluidos en el meta-análisis	27
Tabla 4: Características de los pacientes y de los tumores	55
Tabla 5: Costes incluidos en cada grupo	64
Tabla 6: Estudios con información acerca del estado de los márgenes en el meta-análisis y los obtenidos en nuestro estudio	68
Tabla 7: Estudios con información acerca de la necesidad de ampliación de márgenes en el meta-análisis y los obtenidos en nuestro estudio	73
Tabla 8: Resumen de los artículos que dan información acerca del CRR	76
Tabla 9: Estudios con información acerca del volumen de las piezas quirúrgicas en el meta-análisis y los obtenidos en nuestro estudio	77
Tabla 10: Resumen de los estudios publicados sobre el volumen tumoral no incluidos en el meta-análisis	77
Tabla 11: Ahorro en el coste ECO según el número de pacientes	79

ÍNDICE DE FOTOS Y FIGURAS

Foto 1. Detalle del marcaje Duo-sistema de Somatex ^R	34
Foto 2 Comprobación de la colocación correcta del marcaje	35
Foto 3: Comprobación mamográfica de la lesión	36
Foto 4: Imagen ecográfica de un tumor (izquierda) y de un clip (derecha).....	37
Foto 5: Comprobación previa a la cirugía.....	38
Foto 6: Preparación del ecógrafo para su uso en la cirugía	39
Foto 7: Localización del tumor y diseño del patrón quirúrgico.....	40
Foto 8: Localización del tumor en planos ortogonales	40
Foto 9: Distancia entre la piel y el tumor (izquierda) o clip (derecha).....	41
Foto 10: Comprobación de márgenes por ecografía.....	42
Foto 11: Pieza teñida y cortada para su estudio AP intraoperatorio	43
Figura 1: Volumen de esfera y elipsoide	44
Figura 2 Tamaño tumoral al diagnóstico	53
Figura 3: Box plot del volumen tumoral.....	54
Figura 4: Box plot del volumen de la pieza quirúrgica de tumorectomía	56
Figura 5: Box plot del índice CRR.....	57
Figura 6: Box plot del tiempo quirúrgico	57
Figura 7: Modelo de Regresión lineal ajustado de la evolución del tiempo quirúrgico.....	58
Figura 8: Estado de los márgenes según el tipo de cirugía	59
Figura 9: Curvas CUSUM de cirujanos por número de intervenciones	61
Figura 10: Modelo de Regresión lineal ajustado de la evolución del índice CRR	63
Figura 11: Curva de supervivencia libre de enfermedad	65
Figura 12: Curva de supervivencia global.....	65
Figura 13. Forest-Plot de los estudios que hablan de afectación de márgenes incluidos en el meta-análisis de Ahmed	69
Figura 14a. Forest-Plot de los RR de los estudios prospectivos	69
Figura 14b. Forest-Plot de los OR de los estudios prospectivos	70
Figura 15: Representación de la curva de aprendizaje en el estudio de Krekel	81

INTRODUCCIÓN

1.1.- De la cirugía radical a la cirugía conservadora en el cáncer de mama

La evolución en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha variado a lo largo del último siglo basado fundamentalmente en cómo se ha concebido la enfermedad a lo largo de este tiempo. El primer paradigma del manejo del cáncer de mama lo formuló William Halsted a finales del siglo XIX y para entender el tipo de cirugía que propugnó hay que entender el concepto de la biología del cáncer entonces. Así se inicia la teoría de la diseminación centrífuga, que implicaba que el tumor se extendía localmente invadiendo los linfáticos regionales, por tanto, la cirugía local podía tener un papel curativo en el cáncer de mama y que la reaparición del mismo en otra localización debía ser considerada una enfermedad nueva. Halsted describió en 1889 la mastectomía radical que incluía la resección en bloque de la mama, los músculos pectorales mayor y menor, la linfadenectomía axilar y de las fosas supra e infraclavicular. Estableció el concepto “anatómico” en la diseminación del cáncer de mama y con esta técnica disminuyó la tasa de recidiva local de un 51-82% a un 6%, sin embargo la supervivencia a los 10 años era tan sólo de un 25%¹. Este tipo de cirugía radical basada en la anatomía persistió durante 75 años.

Posteriormente, a principios del siglo XX, Keynes propuso la radioterapia como tratamiento adyuvante para disminuir la tasa de recidiva en cirugías con resecciones menos extensas², abriendo así el camino a la cirugía conservadora del cáncer de mama.

Después de múltiples experimentos en el laboratorio, en 1968 Bernard Fisher ideó una hipótesis alternativa a la halstediana. Esta consistía en una concepción biológica del cáncer de mama como una enfermedad sistémica desde el inicio, sosteniendo que el tratamiento global juega un papel primordial en la curación de estas pacientes³. Se introdujo el ensayo clínico randomizado prospectivo para evaluar esta hipótesis, y el primer ensayo para reducir la extensión de la cirugía mamaria comenzó en 1971 cuando Fisher inicia el estudio National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-04⁴, donde se randomizaron 1079 mujeres con cáncer de mama y axila

clínicamente negativa a recibir una mastectomía radical modificada, mastectomía simple pero con irradiación postoperatoria o mastectomía simple y linfadenectomía axilar en caso de que el estadiaje ganglionar fuera positivo. Además incluyó 586 mujeres con cáncer de mama y axila clínicamente positiva a las que randomizó entre mastectomía radical modificada versus mastectomía simple seguida de irradiación postoperatoria. En ninguno de estos grupos se hallaron diferencias en la supervivencia entre los grupos. Estos resultados se confirman en una revisión a los 25 años ⁴. Se concluyó por tanto, que la linfadenectomía axilar no aumentaba la supervivencia de los pacientes.

Debido a los resultados del NSABP B04 donde la cirugía más radical no influye en la supervivencia, se diseñó el estudio NSABP B-06 ⁵ donde comparaban 2163 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama invasivo de hasta 4 cm de diámetro máximo y axila positiva o negativa. Se les asignó de forma aleatoria a recibir una mastectomía radical modificada, tumorectomía (o mastectomía parcial) o una tumorectomía seguida de radioterapia a la mama (Dosis 50 Gy). En este estudio además se requerían márgenes negativos, definidos como la ausencia de enfermedad microscópica en los márgenes (no tinta en tumor). Las pacientes con axila afecta recibían posteriormente tratamiento adyuvante con melfalán y fluorouracilo. En los casos de cirugía conservadora se requería no sólo márgenes libres de tumor, sino también un buen resultado estético. Las pacientes que no recibieron radioterapia presentaban una tasa de recidiva del 39,2% comparada con un 14,3% en las pacientes que si la recibieron ($p > 0.001$), pero a pesar de la diferencia en las tasas en recidiva local no se hallaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global entre los tres grupos. En la revisión a los 20 años se observa que las pacientes con cirugía conservadora presentan mayores tasa de recidiva locorregional (La incidencia acumulada de recidiva locorregional en las pacientes tratadas con cirugía conservadora y mastectomía es del $8.8 \pm 3.2\%$ y $2.3 \pm 0.8\%$ a los 20 años) pero no hallaron diferencias en la supervivencia global ni específica ⁵.

Siguiendo la misma línea que los estudios de Fisher, en 1973 Veronesi inicia el reclutamiento de pacientes con tumores de hasta 2 cm de tamaño y axila clínicamente negativa para randomizarlas entre mastectomía radical de Halsted versus cuadrantectomía acompañada de linfadenectomía axilar seguida de radioterapia en la mama. La intención era obtener un margen de tejido sano en la cirugía conservadora de entre 1,5- 2 cm, incluyendo un fragmento de piel suprayacente y la porción de fascia prepectoral que estuviera en contacto con la pieza quirúrgica. Se incluyeron 701 pacientes (349 recibieron mastectomía y 352 cirugía conservadora) sin hallar diferencias en cuanto a la supervivencia global o relacionada con el cáncer de mama ⁶.

Posteriormente, la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) inició en 1980 el reclutamiento para su estudio EORTC 10801. Se incluyeron 902 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadios I y II, randomizando 466 mujeres a cirugía conservadora, linfadenectomía axilar y radioterapia postoperatoria y 436 a mastectomía radical modificada. La intención era obtener 1 cm de margen libre de enfermedad en la cirugía conservadora, sin embargo el 48% de las pacientes que recibieron una tumorectomía presentaban afectación microscópica del margen. Posteriormente recibían tratamiento con quimioterapia según el esquema ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU en las pacientes menores de 55 años con axila afecta. No había instrucciones en el protocolo acerca del tratamiento con hormonoterapia, sólo que debería estar balanceado en ambos brazos del estudio y ser consistente durante el mismo. Este estudio se diferencia de los otros dos citados previamente en que incluye a pacientes en estadios más avanzados (El 80% tienen tumores de entre 2,1 y 5 cm y el 41% de las pacientes tienen ganglios axilares afectos). Es importante en este estudio tener en cuenta la alta afectación microscópica de los márgenes ⁷. Los resultados se publicaron en 1992 sin hallar diferencias entre los grupos en cuanto a recidiva ni a supervivencia global. En el seguimiento a 20 años, publicado en el año 2012, con una mediana de 22,1 años sigue habiendo un aumento del riesgo de recidiva locorregional en pacientes con cirugía conservadora pero sin mostrar diferencias en cuanto a la aparición de metástasis a distancia o mortalidad

global. El Hazard Ratio ajustado para la aparición de metástasis a distancia es del 1,09 (95% CI 0,89–1,33, p=0,41) y para la supervivencia del 1,11 (95% CI 0,93–1,33, p=0,24). Uno de los sesgos de este estudio es que en los cuestionarios no se diferenciaba entre muerte relacionada con cáncer o por otra causa. Otra de las críticas a este estudio es que sólo el 38% de las pacientes eran menores de 50 años en el momento del diagnóstico. Para intentar superar este sesgo, se realizó un subestudio a los 20 años de seguimiento donde se observa que este grupo de pacientes tampoco presentan diferencias en cuanto a la aparición de metástasis a distancia o supervivencia global ⁸.

Con los resultados de los estudios previos, en 1991 se estableció que la cirugía conservadora de mama era el tratamiento indicado en los estadios iniciales de cáncer de mama. Desde entonces hasta ahora, las indicaciones de la cirugía conservadora han ido variando. Este tipo de cirugía incluye la resección completa de la lesión con márgenes libres, un buen resultado estético y la adicción de radioterapia complementaria. Las contraindicaciones para la cirugía conservadora según las guías NCCN son ⁹:

- Absolutas: Pacientes gestantes que requieran radioterapia, microcalcificaciones diseminadas de aspecto sospechoso en la mamografía, enfermedad extensa que no pueda ser resecada a través de una incisión única con un buen resultado cosmético, márgenes afectos de forma extensa que no permiten realizar cirugía conservadora o después de varias reexcisiones.
- Relativas: Radioterapia previa en la mama o pared torácica, enfermedades activas del tejido conectivo que afecten a la piel (especialmente esclerodermia y lupus), tumores mayores de 5 cm y márgenes positivos. No obstante, algunas de estas indicaciones pueden resolverse con cirugía oncoplástica ^{10,11}.

1.2- Evaluación de los márgenes

Uno de los problemas de la cirugía conservadora ha sido la obtención de márgenes negativos y las tasas de re-excisión. Actualmente no hay un método estandarizado aceptado de forma global para la evaluación de los márgenes. La valoración de los mismos generalmente se realiza aplicando tinta a la superficie de la pieza quirúrgica y midiendo la distancia microscópica entre la célula tumoral y el margen teñido de tinta.

Es importante tener en cuenta que la obtención de un margen negativo no implica la ausencia de enfermedad residual en la mama, si no que la posible cantidad de tumor residual puede ser controlada con radioterapia ¹².

El manejo de los pacientes varía de forma considerable dependiendo los protocolos que emplea cada centro. En 2012 Morrow propone que se considere como estándar el margen empleado en los ensayos de la NSABP y se evite emplear el llamado margen "próximo", sustituyendo este término por la medida exacta de la distancia entre el tumor y el margen, sin más calificaciones. De este modo se intenta conseguir una homogeneización de los resultados y mayor precisión en la extrapolación de los datos y comparación de los mismos ^{12, 13}.

Houssami publicó un meta-análisis que incluyó 21 estudios retrospectivos (14.571 pacientes) con varios tamaños de márgenes y su relación con la recidiva local. Sólo el margen positivo incrementaba de forma significativa la Odds Ratio de la recidiva (OR=2,42, IC 95% 1,94-3,04 p<0,001) con respecto a las pacientes con márgenes negativos. Sin embargo no fue capaz de hallar una diferencia entre márgenes de 1, 2 y 5 mm después de ajustar por radioterapia o terapia hormonal ¹⁴.

Debido a la controversia por la diferencia de criterios surge el consenso de la Society of Surgical Oncology y la American Society for Radiation Oncology (SSO-ASTRO). Para ello se realiza una revisión de 33 estudios con un total de 28.162 pacientes con cáncer de mama en estadio I y II, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia. Observan que

las pacientes con márgenes positivos (que se define como la presencia de tinta en el carcinoma invasivo o in situ) presenta casi el doble de riesgo de recidiva comparadas con las pacientes con márgenes negativos (OR 1,96, IC 95% 1,72-2,24 $p<0,001$). Ese riesgo se mantiene incluso después de ajustar por factores de confusión tales como la biología del tumor, la hormonoterapia o el boost de irradiación. Además no hallan diferencias entre los márgenes con mayor cantidad de tejido sano siempre y cuando no haya tinta en el tumor (los puntos de corte son 1, 2 y 5 mm con una $p=0,9$)¹⁵.

Después de la publicación de este consenso, varias publicaciones analizan si el número de reintervenciones por márgenes debería disminuir. Schulman publica como podrían cambiar las tasas de segundas cirugías tras las nuevas indicaciones para la re-excisión (considerar un margen negativo como la ausencia del tinta en el tumor). Revisando la base de datos ABBrS MasterySM de las cirugías conservadoras, observan que la adopción de dicho criterio reduciría de forma significativa del 20,2% al 16,5% (diferencia neta de 3,7%, $p<0,001$) la necesidad de reintervención por márgenes afectos. Este descenso sería más importante en los casos de margen próximo, siendo de hasta un 13,8% ($p<0,001$)¹⁶.

No obstante, incluso a pesar de cumplir todos los criterios iniciales, un porcentaje de las pacientes que reciben cirugía conservadora necesitan segundas cirugías para la consecución de márgenes negativos, lo que se asocia a mayor morbilidad, coste y peor resultado cosmético.

Estas tasas de reintervenciones fue analizado por Wilke et al¹⁷ en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con estadios 0-II (según el National Cancer Database) entre 2004 y 2010 que recibieron cirugía conservadora como primer tratamiento. Se recogieron datos de un total de 316.114 pacientes, de ellas 241.597 (76,4%) recibieron una única cirugía, mientras que 74.517 (23,6%) necesitaron segundas cirugías para la consecución de márgenes negativos. De ellas, el 62% requirió una ampliación de márgenes y el 38% una mastectomía. La tasa de segundas cirugías

fue disminuyendo a lo largo del periodo de estudio de un 25,4% a un 22,7% ($p < 0,001$). Entre los factores que se asociaban a la necesidad de reexcisiones destacan la edad ($p < 0,001$) con un 38,5% de segundas cirugías en pacientes de 18-29 años comparado con un 16,5% en pacientes mayores de 80 años y el tamaño del tumor ($p < 0,001$), que presenta una relación directa, es decir, a mayor tamaño tumoral mayor tasa de necesidad de segundas cirugías. Por ejemplo, tumores menores de 15 mm presentan unas tasas de re-excisión de 20,8% mientras que para los mayores de 50 mm dicha tasa es del 48,2%. Asimismo el carcinoma lobulillar infiltrante presentaba una probabilidad de segundas cirugías del 30,8% mientras que en el caso del carcinoma ductal infiltrante es del 22,2%.

Similares estudios poblacionales, como el de Isaacs et al ¹⁸ con 89.448 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas inicialmente con cirugía conservadora entre 2001 y 2013 en el estado de Nueva York muestra que un 30,9% (27.010 pacientes) necesitaron una reintervención quirúrgica antes de 90 días; de ellas un 72% recibieron una ampliación de márgenes (de las cuales un 12,5% requirió una tercera cirugía) y un 28% una mastectomía. Este porcentaje evoluciona con el año de diagnóstico de forma similar al estudio previo, en 2003-2004 se reintervenían un 39,5% de las pacientes mientras que en 2011-2013 el porcentaje era del 23,1% ($p < 0,001$). Además el tipo de reintervención también varía con el tiempo: la realización de una cirugía conservadora como segundo procedimiento pasó de un 63,9% en 2003 a un 82,7% en 2011-2013 ($p < 0,001$). De la misma manera que en los datos de Wilke, las pacientes más jóvenes tenían más probabilidades de segundas cirugías comparado con los grupos de mayor edad (37,7% de reintervención en pacientes de 20-49 años comparado con 26,3% en pacientes mayores de 65 años $p < 0,001$). Aparte de estos factores, en el estudio multivariante presentaban mayor riesgo de reintervención las pacientes de raza diferente a la blanca y la presencia de carcinoma in situ ¹⁸.

1.3 Cosmesis en la cirugía conservadora de mama

Uno de los objetivos de la cirugía conservadora es obtener un buen resultado estético. Este factor tiene una importante repercusión sobre la calidad de vida de las pacientes ya que las pacientes que preservan la mama presentan mejores puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida en los ítems desempeño de actividades de la vida cotidiana y social, fatiga, dolor imagen corporal, síntomas en el brazo y percepción de la imagen corporal con respecto a las paciente que reciben una mastectomía ¹⁹. Este punto está aumentando su importancia debido a la disminución de la edad de las pacientes en el momento del diagnóstico así como de la mejora de la supervivencia.

Sin embargo debido a la subjetividad en la evaluación de estos datos es difícil poder medirlo de una forma estandarizada. Se han propuesto múltiples técnicas para evaluar el resultado, desde las más sencillas como es la valoración subjetiva por la propia paciente o por el observador mediante el uso de diferentes escalas (Likert, Harris, Harvard,...) a las técnicas en 2D como el software Kinect BCCT.core o las últimas técnicas que incluyen el uso de Scanner Laser 3D ²⁰.

Uno de los problemas de la cirugía conservadora son los subóptimos resultados estéticos que en algunas series llegan al 40% de las pacientes ²¹. Los factores implicados en el resultado cosmético son las características de la paciente, como el peso o la densidad mamaria ²², el volumen del tumor resecado ^{23, 24}, la localización del tumor en la mama ²², las complicaciones en la herida ²² y la dosis y esquema de radioterapia ²⁵.

Algunos autores han buscado la manera de predecir la obtención de un buen resultado cosmético ²⁴ mediante la relación entre el tamaño tumoral y el volumen mamario estimado por resonancia magnética y reconstrucción 3D con una buena tasa de predicción si se asocia a la localización del tumor (Curva ROC, AUC de 0.83) aunque a fecha de hoy estos estudios están en fase experimental y no se aplican de forma general a la población.

1.4 Cirugía guiada en el cáncer de mama

A pesar de la discusión actual sobre la efectividad de los programas de cribaje²⁶, la introducción del cribado poblacional del cáncer de mama ha producido un cambio en los patrones de presentación del cáncer de mama. Aunque en España dichos programas no se empezaron a implantar hasta 1990, los datos que obtenemos desde Estados Unidos muestran que en el periodo 1975-2012 la proporción de los tumores de menos de 2 cm o carcinoma in situ ha aumentado desde un 36% a un 68% (Un 40% correspondería a tumores de menos de 1 cm e in situ) mientras que los tumores de 2 o más centímetros han disminuido de un 64% a un 32%. Sin embargo este cambio en el patrón de diagnóstico puede ser debido al aumento de la detección de pequeños tumores, ya que la tasa de los mismos aumentó en 162 casos por cada 100.000 mujeres mientras que la reducción en los tumores de mayor volumen fue de “solo” 30 casos por cada 100.000 mujeres. Estos 162 casos se desglosan por parte de los autores como una detección temprana en 30 casos que potencialmente se convertirían en tumores de mayor tamaño mientras que los otros 132 casos podría tratarse de casos sobrediagnosticados²⁷.

Por ello, con la introducción de los programas de cribado y la aparición de este cambio en los patrones de presentación del cáncer de mama, es necesario cada vez más el uso de herramientas para realizar cirugías en tumores no palpables.

Actualmente la cirugía guiada del cáncer de mama en estadio inicial se puede realizar de cuatro formas: Cirugía guiada por palpación (en caso de que sea palpable), cirugía guiada por arpón, cirugía radioguiada o cirugía guiada por ecografía intraoperatoria. El procedimiento ideal permitiría la localización y exéresis precisa de la lesión, con la resección mínima de tejido, con márgenes libres y buen resultado estético²⁸.

- 1.4.1 Cirugía guiada por palpación: Este tipo de cirugía se puede realizar en los tumores que pueden ser localizados y definidos con el tacto. Sin embargo presenta mayores tasas de márgenes afectos y de re-excisión comparado con

otras técnicas como la ecografía intraoperatoria (24,1%). También muestra un aumento en la tasa de ampliación de márgenes intraoperatoria (28,5% en el grupo palpación vs 11,1% en el grupo ecoguiada con una $p > 0.0001$) o en la correcta identificación del margen problemático (81,1% de éxito en la cirugía guiada por US vs 17,9% en la cirugía clásica, $p < 0.0001$)²⁹.

- 1.4.2 Marcaje con arpón: Se describió en 1965 por Dodd et al³⁰ y consiste en colocar preoperatoriamente un arpón guiado por ecografía (si la lesión es visible por dicha técnica) o bajo control mamográfico en caso de que no se vea por ecografía. Este tipo de localización prequirúrgica presenta varios problemas, entre los que se encuentran la realización de varias mamografías durante las cuales se moviliza el marcador para conseguir una buena posición con respecto a la lesión a resear así como para la comprobación final de su correcta localización^{31, 32}.

Además entre los problemas asociados al marcaje encontramos^{28, 33}:

- La colocación del arpón ha de ser realizada el día de la cirugía y precisa de radiólogos entrenados. Esto representa un problema en cuanto a la programación en el servicio de radiología (disponibilidad del radiólogo) que podría incluso repercutir en la lista de espera para la cirugía.
- Aumenta el nivel de estrés en los pacientes la mañana misma de la intervención, cuando ya el nivel de estrés es alto.
- El uso de un marcador flexible puede dificultar la cirugía por palpación
- Los marcajes afilados pueden aumentar el riesgo de lesión para el cirujano o el patólogo.
- Aumenta el riesgo de lesión térmica cutánea debido a la conductividad del metal y el uso de bisturí eléctrico.

- Se ha descrito la extrusión, migración y sección accidental durante la cirugía del arpón.
- Se han publicado casos de neumotórax o lesión pericárdicas tras la colocación de los mismos.
- Pueden ocurrir episodios vasovagales hasta en un 37,5% de los casos, más frecuentemente cuando se realiza el marcaje en bipedestación.
- La manera de colocar el marcaje puede afectar la técnica quirúrgica y el resultado cosmético.
- Con esta técnica se obtienen márgenes afectos en un 10-43% de las pacientes con hasta un 40% de necesidad de segundas cirugías.

- 1.4.3. Cirugía radioguiada: Surgió como respuesta a los problemas

que generaba el marcaje con arpón. Se describió por primera vez en 1998 por Luini³⁴. Incluye el ROLL (*Radio-guided occult lesion localization*) que consiste en la inyección intratumoral de un radiotrazador empleado en la detección del ganglio centinela (se inyecta 24h antes de la cirugía) y el uso de semillas radioactivas, que consiste en la colocación de una semilla de I-125 en el tumor días o semanas antes de la cirugía. En ambas técnicas con la ayuda de una sonda se localiza el tumor durante la cirugía. Sin embargo estas técnicas siguen necesitando que la paciente sea expuesta a radiación y depende del servicio de radiología y medicina nuclear para la localización del marcaje. El porcentaje de márgenes negativos es del 73-100% y la tasa de re-excisión es del 4,6-27%^{28, 35-39}.

En la tabla 1 se muestran algunos de los estudios más importantes que muestran las tasas de márgenes afectos en la cirugía radioguiada y su comparación con el Arpón o ecografía intraoperatoria (en los casos que se realiza esta comparación).

Tabla 1 Tasa de márgenes afectos de la cirugía radioguiada

Autor	Año	Tipo de estudio	Histología	Técnica (n)	Control (n)	Margen afectos CRG	Margen afectos control
Gray ⁴⁰	2001	ECR	CI + CDIS	Semillas (51)	Arpón (46)	25%	57%
Cox ⁴¹	2003	P	CI + CDIS	Semillas (134)	-	27%	-
Rampaul ⁴²	2004	ECR	CI	ROLL (48)	Arpón (47)	0%	0%
Medina-Franco ⁴³	2008	ECR	CI	ROLL (50)	Arpón (50)	11,10%	37,50%
Moreno ⁴⁴	2008	ECR	CI	ROLL (61)	Arpón (59)	6,50%	13,50%
Mariscal ⁴⁵	2009	ECR	CI	ROLL (66)	Arpón (68)	10,60%	17,60%
Van Riet ⁴⁶	2010	P	CI	Semillas (325)	-	4.6%	-
Lovrics ⁴⁷	2011	ECR	CI+ CDIS	Semillas (152)	Arpón (153)	10,50%	11,80%
Alderliesten ⁴⁸	2011	P	CI+CDIS	Semillas (45)	-	11%	-
McGhan ⁴⁹	2011	R	CI+CDIS	Semillas (978)	-	3,30%	-
Krekel ⁵⁰	2011	R	CI+CDIS	ROLL (32)	US/Arpón (52/117)	31,30%	17,3% (US)
Postma ³⁷	2012	ECR	CI	ROLL (162)	Arpón (152)	14%	12%
Duarte ⁵¹	2016	ECR		ROLL (65)	Arpón (64)		
Hawkins ⁵²	2017	P	CI+CDIS	ROLL (673)	-	21%	-

CRG: Cirugía radio-guiada ECR: Ensayo clínico randomizado P Prospectivo R Retrospectivo

1.5 Ecografía intraoperatoria:

Fue descrita por primera vez en 1988 por Schwartz ⁵³ como un método efectivo para localizar las lesiones no palpables. El estudio original constaba de 92 lesiones en 82 pacientes en las que la detección se hacía de manera previa a la incisión o se utilizaba de manera intraoperatoria el transductor en los casos en los que no se localizaba fácilmente la lesión tras la incisión. Los autores concluyen con que este método puede usarse en los tumores no palpables de forma análoga al marcaje radiológico, excepto

en las microcalcificaciones. Desde entonces, los estudios más recientes presentan una tasa de detección de la lesión del 95-100%^{54, 55}. En los casos en los que la lesión no es visible por ultrasonidos se puede colocar un clip ecovisible en el momento de la biopsia.

La cirugía ecoguiada es una técnica precisa, simple y con una baja tasa de complicaciones^{32, 56}.

Este tipo de cirugía presenta una tasa de márgenes negativos del 88-95% y de re-excisión de entre el 6 y el 21%^{29, 57-61}.

Presenta mejoras con respecto a las otras dos técnicas ya que no requiere la participación de otros servicios (radiología y/o medicina nuclear) ni procedimientos invasivos preoperatorios. Otra de las ventajas es que esta técnica está controlada por el cirujano, lo que mejora la planificación de quirófanos evitando los problemas de programación que puede surgir cuando intervienen diferentes especialidades⁶². Además se puede utilizar ex vivo y en tiempo real para comprobar la presencia de la lesión en la pieza quirúrgica y la distancia de la misma a los márgenes. De esta manera se obtiene una herramienta importante en cuanto a la decisión de ampliación intraoperatoria. Según Eggemann en una serie de 147 pacientes, la obtención de un margen intraoperatorio medido por ecografía de 4 mm en los tumores donde no se observa componente in situ de alto grado asociado, se asociaba con un margen negativo (no tinta en el tumor) en la patología definitiva en un 100% de los casos excepto si el tumor se asociaba a carcinoma intraductal de alto grado, en este caso era necesario 14 mm de margen por ecografía para obtener el 100% de márgenes negativos en la anatomía patológica final.⁶³

Olsha encuentra similares resultados después de revisar 48 tumores en 45 pacientes, con tasas de 95% de márgenes a más de 2 mm del tumor en caso de que el tamaño del margen medido por ultrasonidos sea de 5 mm. Sin embargo no presenta una buena

correlación entre la localización del margen más próximo entre el cirujano y el patólogo ($r=0.4674$ IC 0.2029-0.6682, $p<0.0008$)⁶⁴.

Hay cierta controversia acerca de si la ecografía intraoperatoria reduce el volumen de tejido mamario resecado. Para analizarlo, el estudio multicéntrico randomizado COBALT con 134 pacientes y tumores palpables, demuestra que con la ecografía intraoperatoria las resecciones son de menor volumen comparado con la cirugía guiada por palpación y además con una tasa menor de márgenes afectados⁶⁰. Esto no se ha demostrado en otros estudios cuando se analiza en los tumores no palpables. Barentsz en un estudio retrospectivo con 258 pacientes (138 cirugía guiada por arpón y 120 por ecografía intraoperatoria) en tumores de mama no palpables no encontró diferencias en cuanto a volumen ni afectación de márgenes⁵⁸. Se ha de tener en cuenta que estas pacientes presentaban diferencias en cuanto a los grupos siendo más frecuente la presencia de microcalcificaciones en el grupo guiado por arpón (19,6% vs 3,3%, $p<0.001$) y de tumores mayores en el grupo de ecografía (1,24 vs 0,98 cm, $p<0.001$).

Krekel compara las tres técnicas, el arpón, el ROLL y la cirugía ecoguiada para tumores no palpables con 117, 52 y 32 pacientes respectivamente y tampoco halla diferencias en el tamaño de la pieza quirúrgica pero sí observa que la cirugía ecoguiada tiene menor afectación de márgenes.

Uno de los puntos más importantes de la cirugía ecoguiada es la obtención de un mayor número de márgenes negativos. Una de las publicaciones más importantes es el meta-análisis de Pan, que incluye 13 estudios comparando la cirugía ecoguiada con el marcaje radiológico o la palpación⁵⁷. En el grupo que incluye tumores palpables y no palpables observa que existe mayor tasa de márgenes libres en el grupo de la ecografía RR = 1,37, IC 95% 1,18–1,59 y OR = 2,42, IC 95% 1,45–3,19 respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2: Tasa de márgenes afectos según los estudios incluidos en el meta-análisis de Pan

Autor	Año	Tipo de estudio	Histología	Palpable	Control	Margen afectos US	Margen afectos control
Rahusen ⁶⁵	1999	Prosp	CI	No	Arpón	10,53%	60,47%
Snider ⁶⁶	1999	Prosp	CI	No	Arpón	18,18%	18,18%
Moore ⁶⁷	2001	Prosp	CDIS	Sí	Otros	3,70%	29,17%
Rahusen ³²	2002	Prosp	CI	No	Arpón	11,11%	45,45%
Bennet ⁶⁸	2005	Prosp	CI	No	Arpón	7,14%	20,83%
Haid ⁵⁵	2007	Prosp	CI	No	Arpón	19,06%	37,70%
James ⁶⁹	2009	Retrosp	CDIS	No	Arpón	33,33%	38,98%
Krekel ⁵⁰	2011	Retrosp	CI+CDIS	No	Arpón	17,31%	26,50%
Davis ⁷⁰	2011	Retrosp	CDIS	Sí	Palpación	9,09%	40,91%
Fisher ⁵⁹	2011	Retrosp	CDIS	Sí	Palpación	9,59%	16,13%
Barentsz ⁵⁸	2012	Prosp	CI	No	Arpón	6,67%	6,52%
Eichler ⁷¹	2012	Retrosp	CI	Ambos	Palpación	3,57%	17,47%
Krekel ⁶⁰	2013	Prosp	CI+CDIS	Sí	Palpación	10,77%	27,54%

CI: Carcinoma infiltrante, CDIS Carcinoma ductal in situ US: ultrasonidos

Otro meta-análisis, que incluye a 1328 pacientes distribuidas en 18 estudios observa que las pacientes que reciben cirugía ecoguiada comparadas con la cirugía guiada por arpón presentan menor tasa de márgenes afectos (Margen < 1 mm): OR=0,52 (95%CI: 0,38-0,71) con una heterogeneidad $I^2=0,11$ (no significativa) Para facilitar la comprensión de este dato, lo podemos presentar a la inversa, sabemos que las pacientes que se intervienen con arpón presentan una mayor tasa de afectación de márgenes con una OR= 1.92. Sin embargo este meta-análisis no encuentra diferencias en cuanto a la tasa de segundas cirugías (OR 0,50; 95 % CI 0,24–1,05) con una heterogeneidad $I^2<0,05$, lo que indica que el resultado final puede estar sesgado. Tampoco encuentra diferencias en cuanto al volumen resecado ni en el tiempo de cirugía, aunque para estos ítems sólo dos estudios recogían información sobre esos datos ⁵⁴.

Tabla 3: Tasa de márgenes afectos según los estudios incluidos en el meta-análisis de Ahmed (52)

Autor	Tipo Estudio	Año	Histología	Control	Tasa detecc	Márgenes afectos US	Margen afecto control
Paramo ⁷²	Prosp	1999	CI/CDIS	Arpón	100%	0 %	0 %
Rahusen ⁶⁵	Retrosp	1999	CI/CDIS	Arpón	95%	10 %	40 %
Snider ⁶⁶	Retrosp	1999	CI/CDIS	Arpón	76%	18 %	18 %
Harlow ⁷³	Retrosp	1999	CI	-	100%	3.1 %	-
Smith ⁷⁴	Retrosp	2001	CI/CDIS	-	95%	0 %	-
Rahusen ³²	Prosp	2002	CI	Arpón	100%	4 %	18 %
Bennett ⁶⁸	Retrosp	2005	CI/CDIS	Arpón	100%	7.1 %	17 %
Buman ⁷⁵	Retrosp	2005	CI/CDIS	-	100%	14.3 %	-
Haid ⁵⁵	Prosp	2007	CI/CDIS	Arpón	100%	19 %	47.7 %
Ngo ⁷⁶	Retrosp	2007	CI	-	95.7%	8.5 %	-
Potter ⁷⁷	Retrosp	2007	CI/CDIS	-	100%	12.5 %	-
Fortunato ⁵⁶	Retrosp	2008	CI/CDIS	-	100%	2.6 %	-
Kaufman ⁷⁸	Retrosp	2008	CI	-	100%	10 %	-
James ⁶⁹	Retrosp	2009	CI	Arpón	100%	10.4 %	11.9 %
Arentz ⁷⁹	Retrosp	2010	CI/CDIS	Arpón	100%	24%	47%
Krekel ⁵⁰	Prosp	2011	CI	Arpón	100%	3.8 %	21.3 %
Ramos ⁸⁰	Retrosp	2012	CI	-	99.6%	4 %	-
Barentsz ⁵⁸	Prosp	2012	CI	Arpón	100%	6.7 %	6.5 %

1.5.1 Colocación de clip ecovisible para facilitar la cirugía ecoguiada

Una de las dificultades de la técnica en la cirugía ecoguiada surge cuando el tumor es < 5 mm ya que dificulta su visualización por ecografía, o cuando son microcalcificaciones no visibles por ecografía. En estos casos, la colocación de clips ecovisibles facilita su extirpación ecoguiada. Klein fue uno de los primeros en publicar un estudio con el clip Hydromark^R con una muestra de 31 lesiones en 25 pacientes. Consiguieron visualizar el 93.6% de los clips en el momento de la intervención aunque presentan una alta tasa de complicaciones, un 45,2% (14 casos) de los clips se extruyen durante el procedimiento quirúrgico y un 6,4% (2 casos) de migración. En seis de los

ocho casos en los que el tiempo entre la colocación del clip y la cirugía fue mayor a 5 semanas fue necesario la localización con un arpón o con semillas radioactivas ⁸¹.

En la serie de Blumencranz con 691 pacientes, que se intervienen con arpón o con clip ecovisible, describen que el clip es tan efectivo como el marcaje clásico en la cirugía conservadora. No hallan diferencias en el volumen de la pieza ni en la tasa de reexcisión. Encuentran posibles ventajas sobre el arpón en cuanto a ahorro de costes, mayor eficacia en la cirugía y en la programación de quirófanos y radiología. Asimismo mejora el confort y presenta ventajas para la paciente en el momento de la colocación⁸².

Estudios más recientes y con mayor número de casos muestran que los datos con respecto al número de complicaciones y la tasa de detección son mejores que las descritas inicialmente. En la serie de Gentile ⁸³ se revisan y comparan de forma retrospectiva 220 casos de pacientes que recibieron cirugía conservadora de la mama o biopsias excisionales. De ellos un 68% eran lesiones malignas. Se hallan 113 mediante marcaje radiológico y 107 excisiones resecaadas mediante clip HydroMark^R, colocado en el momento de la biopsia inicial. Las pacientes en las que se colocaba un arpón era debido a tener una biopsia externa al centro del estudio, a la migración del clip o por la necesidad de abarcar un grupo de microcalcificaciones con clips. Los autores no hallan diferencias en cuanto a la tasa de reexcisión ni en el carcinoma infiltrante ni en carcinoma in situ. $p=0.653$. Hallaron diferencias en el tiempo de localización de la lesión, siendo de media 46 minutos (Rango 20-180 min) en el marcaje radiológico y de 5 minutos (Rango 3-6 min) con el clip Hydromark $p<0.001$. No observaron una tasa de extrusión de clips tan elevada como la citada en el artículo de Klein.

En nuestra experiencia, en una serie de 214 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, en 145 se realizó cirugía guiada por ecografía intraoperatoria. En el 98% no hubo ningún problema para la localización del clip en el momento de la cirugía,

⁸⁴. La cirugía guiada por ecografía para la extirpación del clip necesita también una curva de aprendizaje. Al principio de utilizar el clip Hydromark^R el riesgo de extrusión la cirugía es mayor, ya que es fácil hacer la resección próxima al clip lo que origina que si se corta cerca del clip, el clip se extruye y no hay posibilidad luego de verificarlo. Gentile demuestra la necesidad de una curva de aprendizaje en este tipo de cirugía ⁸³.

1.5.2 Resultados cosméticos

Para evaluar los resultados cosméticos Parvez diseñó un estudio prospectivo randomizado con 73 pacientes divididos en dos brazos, cirugía radioguiada con semillas radioactivas o con arpón. La manera de evaluar la cosmesis fue a través del European Organization for Research and Treatment of Cancer Cosmetic Rating System, tanto por la paciente como por un panel formado por cinco personas. Los resultados muestran porcentajes de excelente o bueno en un 80% de las cirugías radioguiadas y un 76% en los marcajes radiológicos, sin diferencias significativas ⁸⁵.

Por otra parte el estudio COBALT comparando 134 pacientes intervenidas mediante cirugía intraoperatoria o por palpación evalúa la cosmesis mediante un panel de tres personas, el software BCCT.core y una autoevaluación de las pacientes mediante una escala Likert de cuatro opciones (Excelente, bueno, aceptable o pobre). Los resultados mostraron que un 65% de las pacientes intervenidas mediante palpación presentaban resultados de Excelente o bueno y este porcentaje era del 72% en el grupo de la ecografía. Observan una OR de 0,52 aunque no significativa ($p=0,067$) de obtener mejor resultado en el grupo de los ultrasonidos ⁶⁰.

1.5.3 Coste de la cirugía ecoguiada

Otro de los factores a tener en cuenta con la cirugía ecoguiada es la diferencia de coste con las otras técnicas. Hay muy poca bibliografía disponible acerca de coste-efectividad de la cirugía ecoguiada en el cáncer de mama. No hay ningún estudio que compare marcaje radiológico y ecografía intraoperatoria para el carcinoma infiltrante.

Sólo hay un estudio que compara la cirugía ecoguiada con el arpón en carcinoma in situ y otro que compara la ecografía intraoperatoria y la guiada por palpación en carcinoma infiltrante . El estudio retrospectivo de James compara los datos de 155 pacientes diagnosticadas de carcinoma ductal in situ de las cuales 96 se intervienen con ecografía intraoperatoria y 59 con marcaje radiológico. El coste medio de ambas cirugías fue de 933\$ y 1858\$ respectivamente, obteniendo un beneficio neto de 925\$ a favor de la ecografía intraoperatoria ⁶⁹.

Haloua *et al.* ⁸⁶ en un estudio randomizado y prospectivo compara los datos de 134 pacientes (65 pacientes intervenidas mediante cirugía guiada por ultrasonidos y 69 por palpación) y demuestra que el coste bruto de la cirugía ecoguiada es 193€ más cara, pero en cambio el coste neto global (en base debido a factores como las diferencias en las tasas de márgenes afectos y/o re-excusión) es 349€ más caro en el grupo guiado por palpación. Por ello el beneficio neto de la cirugía ecoguiada resulta de 154€. También examinan el retorno de la inversión, que en su serie es de 1,8 a favor de la cirugía ecoguiada (95% CI 0,64-3,01). Este índice se traduce en que, de media, la ecografía ecoguiada tiene 1,8 veces más beneficios que costes en el estudio comparativo, aunque con esta n estos resultados no alcanzan la significación estadística. Además observan que el coste-eficacia varía dependiendo el número de casos al año.

1.5.4 Formación y curva de aprendizaje:

Para poder realizar cirugía ecoguiada de forma correcta es necesario recibir una formación en ecografía de mama para adquirir los conocimientos necesarios. En esta primera fase es necesaria una relación cercana con el servicio de radiología para asegurar una correcta selección de las pacientes y evaluación del cirujano. Krekel *et al.* ⁸⁷ establecen que la curva de aprendizaje para este tipo de cirugía sería de dos casos para obtener los conceptos y habilidades básicas y ocho procedimientos para poderla

realizar de forma autónoma. Esta formación se debería realizar en un quirófano con un radiólogo experto en mama.

En Estados Unidos la *American Society of Breast Surgeons* (ASBrS) dispone de una certificación para cirujanos que reúnan las habilidades necesarias en cuanto a experiencia, formación y control de calidad con la ecografía intraoperatoria⁸⁸.

Otro de los puntos a tener en cuenta es la realización de la ecografía en la consulta previa a la cirugía, además de disminuir el riesgo de no encontrar la lesión en el quirófano, sirve para planificar la cirugía y evitar dificultad en la localización en el momento de la cirugía. . De esta manera cuanto mayor experiencia tienen los cirujanos en ecografía, más rápido obtienen las capacidades para poder desarrollar este tipo de técnica de forma correcta^{87, 89}. La formación también se puede mejorar utilizando el ecógrafo en cirugías por tumores palpables.

MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio prospectivo no randomizado que incluye pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadio inicial en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Vall d'Hebrón entre febrero de 2009 y abril de 2013. Se incluyeron en el estudio aquellas pacientes con carcinoma infiltrante de mama, estadio clínico T1-2 N0-1 M0 y que se decidió realizar cirugía conservadora como primer tratamiento del cáncer de mama.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con quimioterapia neoadyuvante
- Carcinoma de mama multifocal
- Pacientes con indicación de técnicas oncoplásticas

En todos los casos el diagnóstico se realizaba mediante biopsia con agua gruesa. Cuando la lesión no era claramente visible por ecografía se colocaba un clip ecovisible Hydromark^R, Mammotome (Cincinnati, OH, USA) en el momento de la biopsia. Este clip se compone de un cuerpo de titanio rodeado de un hidrogel que al colocarse en el sitio de la biopsia se hidrata incrementado su volumen en un 90%. Esto permite que pueda ser visualizado en la mamografía por el núcleo metálico y por ecografía y resonancia magnética por la porción hidrófila. Hay estudios que muestran que el clip se sigue mostrando visible por ultrasonidos hasta 12-15 meses⁹⁰.

2.1 Tipos de marcaje y cirugía

Las pacientes se distribuyen en dos grupos, un grupo con cirugía ecoguiada (ECO) y otro con cirugía guiada por arpón (ARP).

2.1.1 Marcaje con arpón

En los casos en que el tumor no era palpable y no se visualizaba por ecografía se colocaba un arpón guiado por mamografía previo a la cirugía.

El mismo día de la intervención la paciente era enviada al servicio de radiología donde se colocaba bajo estereotaxia un marcaje Duo-sistema, Somatex Medical Technologies GmbH (Teltow, Alemania).

Foto 1. Detalle del marcaje Duo-sistema de Somatex^R



Con la paciente en sedestación, se realizan dos proyecciones mamográficas de la mama para la localización de la lesión a marcar.

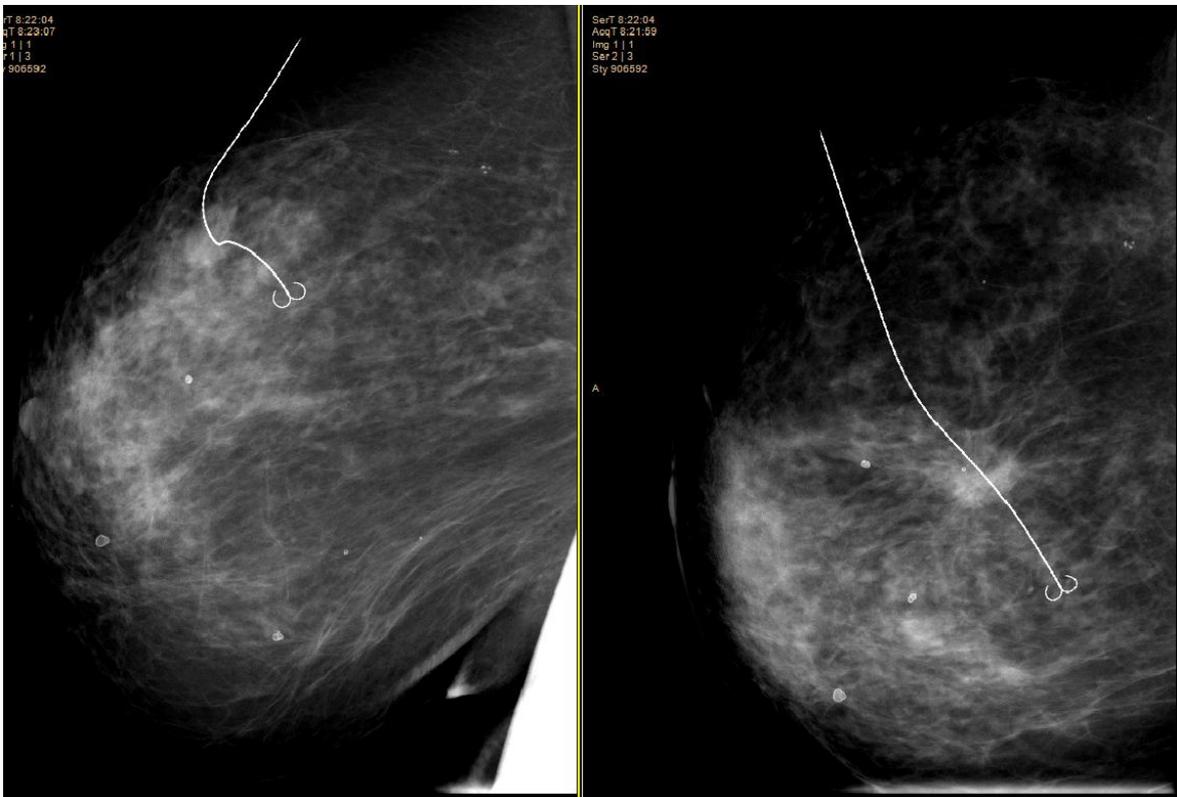
Se realiza la asepsia necesaria en la zona donde se va a introducir el arpón, se coloca anestesia local y por ese punto se introduce el marcaje con el introduccionero. Se comprueba que la punta del marcador está en la lesión. Una vez ha sido localizada, el arpón se ha colocar entrando perpendicular a la piel y marcar la lesión entrando por el punto de menor distancia entra la piel y la lesión.

Seguidamente se retira la compresión de la mama y se comprueba con una proyección en posición ortogonal a la previa. De esta forma se confirma la correcta localización de la lesión prequirúrgica.

En caso de que no haya sido bien colocado, la presencia del introductor permite la movilización e incluso la retirada del mismo de forma sencilla.

Tras la comprobación de la correcta localización, se retira el introductor dejando el marcaje colocado en el sitio deseado. Se vuelven a repetir dos mamografías (lateral y cráneo-caudal) para confirmar y para su uso en el quirófano por parte del cirujano para la realización de la cirugía. (Foto 2)

Foto 2 Comprobación de la colocación correcta del marcaje



La paciente sale del servicio de radiología con un vendaje que cubre la zona visible del arpón.

Una vez que la paciente llega a quirófano, tras la inducción anestésica se procede a la retirada del vendaje. Con las mamografías realizadas en el servicio de radiología el

el cirujano ha de plantear el abordaje quirúrgico teniendo en cuenta el punto de entrada del marcador, la localización de la lesión, la relación entre la punta del marcaje y el tumor a resear, la medida de la porción intramamaria del marcaje y donde realizar la incisión.

Una vez realizada la cirugía la pieza quirúrgica con el marcaje se orienta en el espacio. En nuestro centro se marca con el contraste radio-opaco de una compresa quirúrgica: se coloca un marcaje largo en el margen superior y uno corto en el externo. Posteriormente se envía al servicio de radiología quienes realizan una mamografía de la pieza para confirmar la presencia de la lesión y valorar la distancia de la lesión a los márgenes.

Foto 3: Comprobación mamográfica de la lesión



Posteriormente la pieza quirúrgica se envía al servicio de anatomía patológica para su estudio.

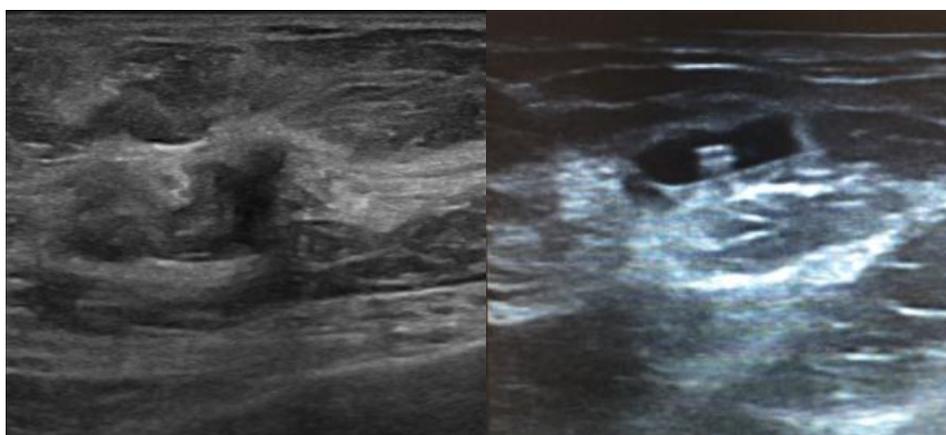
2.1.2 Cirugía ecoguiada

La cirugía ecoguiada se utiliza en los casos en que la lesión es visible por ecografía o un clip visible por ecografía en el momento de la biopsia.

La cirugía ecoguiada del cáncer de mama se realiza con una sonda lineal multifrecuencia con un rango entre 7.5 y 14 MHz ^{60, 89}.

Es fundamental que en la visita preoperatoria en las consultas junto con la exploración física se realice una ecografía por parte del cirujano con el objeto de confirmar la presencia de la lesión o clip (Foto 4).

Foto 4: Imagen ecografía de un tumor (izquierda) y de un clip (derecha)



Es importante asegurarse que el clip o la lesión se identifican en la mamografía y corresponden a la lesión a extirpar. Las imágenes de la mamografía y en determinados casos el clip puede tener cierto grado de excentricidad con respecto al tumor. El realizar la ecografía con antelación hace que podamos diseñar la estrategia quirúrgica o consultar a otros especialistas en caso de duda. Además en los casos en que no sea visible también tenemos tiempo para poder colocar un segundo clip ecovisible o incluso un arpón si esto no fuera factible.

Es conveniente dejar constancia en la historia clínica de la localización del clip o tumor mamario en el momento de la visita preoperatoria mediante la zona horaria y la distancia al pezón en centímetros (por ejemplo, clip en mama derecha hacia las 2h a 5

cm del pezón). De esta manera ahorramos tiempo y esfuerzo en la localización del clip o lesión en el momento de la cirugía.

El siguiente paso del diseño prequirúrgico tiene lugar en el ante quirófano, donde se vuelve a confirmar la presencia de la lesión/clip. Es importante realizar este paso previamente a la inducción anestésica ya que si no se encuentra la lesión o se sospecha que el clip ha migrado de su posición inicial la paciente puede ser enviada al servicio de Radiología para la colocación de otro tipo de marcaje si fuera necesario. En cambio si se realiza una vez realizada la anestesia a la paciente este paso se vería enormemente dificultado, siendo probable la cancelación de la cirugía.

Foto 5: Comprobación previa a la cirugía



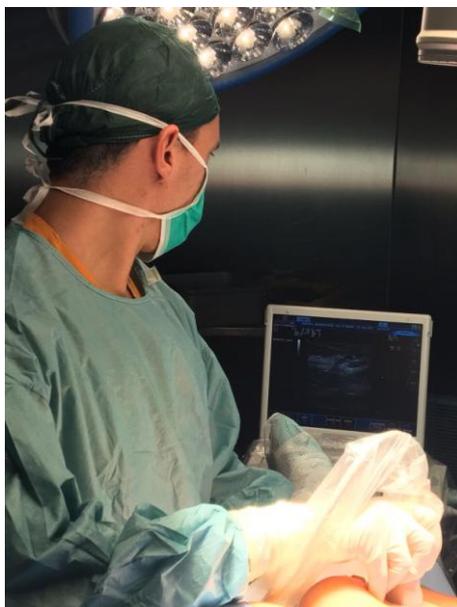
Tras la colocación de la paciente en la mesa quirúrgica y la inducción anestésica se procede a diseñar el patrón quirúrgico. La sonda se cubre con una funda estéril para poder ser utilizada durante el procedimiento⁹¹. Además se coloca otra segunda funda estéril sobre el teclado del ecógrafo ya que será necesario el uso del mismo para medir determinadas distancias durante la cirugía (Foto 6).

Foto 6: Preparación del ecógrafo para su uso en la cirugía



La lesión se ha de localizar con la sonda perpendicular a la piel, es decir la menor distancia piel-lesión (Foto 7).

Foto 7: Localización del tumor y diseño del patrón quirúrgico



Es importante esta consideración ya que con la angulación de la sonda aumentaríamos la distancia piel lesión, lo que nos conllevará a un abordaje subóptimo que puede repercutir en el volumen de la pieza resecada, en el porcentaje de márgenes afectos e incluso en el resultado cosmético. Tras localizar la lesión, marcamos la piel con un rotulador dibujando una línea paralela al transductor. Seguidamente giramos el transductor 90° sobre su eje para volver a localizar la lesión y se vuelve a marcar la piel de la misma manera (Foto 8).

Foto 8: Localización del tumor en planos ortogonales



Si lo hemos hecho de forma correcta obtendremos dos líneas perpendiculares que se cruzan justo encima de la lesión a resear. Ahora es importante valorar la distancia entre la lesión a resear y la piel, que nos será de utilidad para el abordaje quirúrgico, ya que nos indicará la profundidad a la que se encuentra (Foto 9).

Una vez localizada la lesión, se realiza la incisión sobre la misma. En este punto se puede realizar una ecografía con la sonda perpendicular a la incisión. La solución de continuidad en la piel deja una “muesca” en la pantalla del ecógrafo que nos puede servir de guía para la cirugía, ya que nos da la relación exacta entre la incisión y la lesión a resear.

Foto 9: Distancia entre la piel y el tumor (izquierda) o clip (derecha)



Tras estos pasos se procede a la tumorectomía, confirmando la presencia de la lesión o del clip tantas veces sea necesario. Además al tener visión directa de la lesión in vivo y en tiempo real podemos decidir el punto exacto de corte para obtener un margen óptimo.

Tras la resección quirúrgica la pieza quirúrgica se orienta en el espacio. De acuerdo con el servicio de anatomía Patológica, la orientación de la pieza se realiza colocando un punto largo en el margen superior y un punto corto en el margen externo. Después se confirma la presencia de la lesión en la pieza quirúrgica con la ecografía y se miden los márgenes de la pieza.

Foto 10: Comprobación de márgenes por ecografía



Existe evidencia científica de la importancia de la medición de los márgenes de manera intraoperatoria, ya que se ha demostrado la correlación de la misma^{63, 64} con la de la anatomía patológica final. En nuestra serie cuando el margen medido por ultrasonidos es menor de 5 mm se realiza una ampliación de dicho margen.

Posteriormente se envía la pieza a anatomía patológica para su estudio intraoperatorio.

2.2 Estudio anatomopatológico

Todas las piezas se envían a la unidad de Anatomía patológica en fresco, con información completa de la paciente y orientada en el espacio con dos puntos de sutura como se ha indicado previamente.

Al llegar a AP la pieza se marca con tinta y se pesa y miden sus dimensiones.

Se realizan cortes de aproximadamente 0,5-1 cm que se estudian macroscópicamente para localizar el tumor y comprobar su distancia a los márgenes de resección. En caso de considerar que la lesión se delimita con facilidad, se valorará su distancia a los diferentes márgenes sin hacer estudio microscópico. Sin embargo, en situaciones en que se observe algún área sospechosa o no claramente tumoral próxima a un margen se realiza un estudio por congelación para confirmar su naturaleza (Foto 11).

Foto 11: Pieza teñida y cortada para su estudio AP intraoperatorio



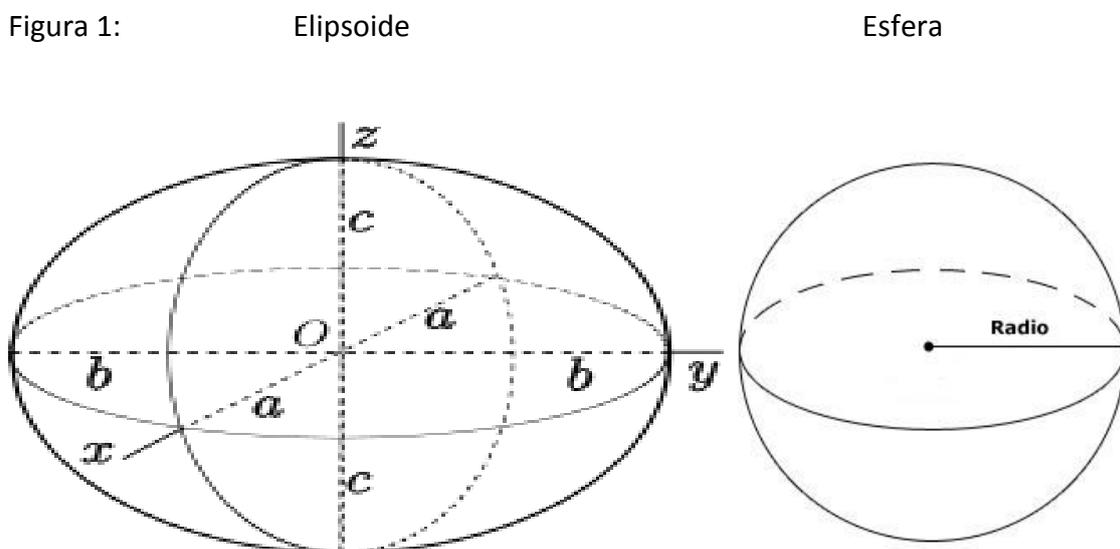
2.2.1 Ampliación de márgenes

La ampliación de márgenes se realiza bien por decisión del cirujano una vez comprobados los márgenes ecográficos o por la indicación del anatomopatólogo si los márgenes positivos o menores de 5 mm en el estudio intraoperatorio. Los márgenes extirpados intraoperatoriamente se envían en formol orientados con un punto de sutura en el nuevo margen quirúrgico. Aquí no se realiza estudio intraoperatorio de la pieza quirúrgica salvo excepcionalmente por deseo propio del cirujano y en casos muy seleccionados.

2.2.2 Medidas de los volúmenes

Para poder determinar los volúmenes en la pieza de tumorectomía se ha seguido la metodología empleada por Krekel ⁵⁰, considerando la pieza quirúrgica un elipsoide del que conocemos los tres diámetros ortogonales y el tumor una esfera de la cual conocemos el diámetro (diámetro mayor del tumor) (Figura 1).

Figura 1:



El cálculo de los volúmenes se ha realizado mediante las siguientes fórmulas

- Elipsoide: $V = \frac{4\pi}{3} abc$ (Siendo a, b y c los diferentes radios)
- Esfera: $V = \frac{4\pi r^3}{3}$ (Siendo r el radio)

Consideramos que el volumen de la pieza es un mejor índice que el peso ya que éste último puede estar muy influenciado por la composición de la mama. Una pieza quirúrgica de una mama más glandular presentará mayor peso que una mama más grasa del mismo volumen, lo que puede llevar a sesgos en la comparación ya que el

volumen será el mismo porque las medidas no se ven sujetas a las diferencias en la composición de la mama.

Para poder cuantificar la cantidad de tejido mamario “extra” resecado se calculó el volumen de resección óptimo (*Calculated Resection Rate* o índice CRR), que se considera como el volumen tumoral (esférico) al que se añade un margen de 1 cm alrededor. El número obtenido al dividir el volumen resecado total entre el volumen óptimo es un índice que nos marcaría el exceso de tejido mamario resecado⁵⁰. Si este índice es 1 el tejido resecado y el volumen óptimo coinciden. Si es 2 sabemos que hemos sacado dos veces más del volumen óptimo, etc.

En los casos en los que se realizan ampliaciones se suma al radio la mitad del tamaño menor de la ampliación quirúrgica (O lo que es lo mismo, se suma el tamaño menor al diámetro de la pieza). Consideramos que los dos diámetros mayores corresponden a la superficie en contacto con la pieza de resección, mientras que el diámetro más corto es el que corresponde al grosor resecado, es decir, lo que amplía los diámetros de la pieza quirúrgica inicial.

2.3 Estudio estadístico

Todas las pacientes se incluyeron en una base de datos que se creó en Access 2011 para Windows y se rellenó de forma prospectiva. Los datos recogidos de cada paciente fueron la edad, el tamaño del tumor, los receptores de estrógenos y progesterona, la sobre-expresión de HER2, el valor de Ki67, el tamaño según cada una de las pruebas de imagen y de la exploración física, la afectación clínica de la axila, el tiempo de colocación del arpón, la presencia de clip (y tipo de clip) en la mama, el tiempo de localización del clip en el prequirófano, el tipo de cirugía, la necesidad de mamografía posterior, el tamaño del tumor en AP, las medidas de la pieza quirúrgica y de las ampliaciones en caso de que las hubiera, la localización de la ampliación, la persona que indica la ampliación, la distancia ecográfica entre el margen y el tumor, el estado de los márgenes y la necesidad de segunda cirugía y el tipo de esta cirugía si tuviera.

Las frecuencias para las variables cualitativas se expresaron mediante la media. Las variables continuas se expresaron con la media, mediana y su rango. Para las comparaciones de las características se empleó la t de Student para la comparación de medias, ANOVA o U de Mann Whitney según el tipo de variable.

Para el estudio de las variables como el tejido resecado o el tiempo empleado en cada una de las cirugías, se realizó una comparación de medias según t Student. Para cuantificar la intensidad de la relación se obtuvo la Odds Ratio, su intervalo de confianza al 95% (95% IC) y el grado de significación estadística mediante una regresión. Para calcular la relación a lo largo del tiempo se generó una curva mediante una regresión lineal y se halló el intervalo de confianza y la p.

Se hizo también un análisis de curvas de aprendizaje mediante un estudio de sumas acumuladas (CUSUM). Se trata de un método empleado para el control de calidad de un procedimiento ya que permiten monitorizar las diferencias acumuladas de una característica cualitativa de un proceso determinado. Mediante el CUSUM podemos representar de forma gráfica las sumas acumuladas de las desviaciones de cada valor de la muestra con respecto al valor objetivo, al ser acumuladas, las desviaciones de cualquier tamaño llevarán a valores de desviación cumulativas, ya sea en ascenso o disminución. Por ello este tipo de gráficas resulta idónea para valorar progresiones, ya sean rápidas o lentas, y puede ser útil para hallar de forma precoz desviaciones de dicha media que puedan requerir procesos de cambio o investigar las causas que han podido inducir dichos cambios ⁹²⁻⁹⁴.

Con los modelos de regresión lineal podemos evaluar en el tiempo la tendencia que sigue un ítem deseado a lo largo del tiempo. Esto nos daría una nube de puntos que podemos ajustar y obtener una línea que nos indicaría la evolución en el tiempo. Además podemos calcular la velocidad del cambio y evaluar si presenta significación estadística ^{95, 96}.

Los estudios de supervivencia se realizaron mediante análisis de Kaplan Meier y se compararon las curvas con el estudio de Log-Rank.

En todos los análisis se ha empleado un valor de p inferior a 0.05 como indicador de significación estadística. El estudio estadístico se ha realizado con STATA versión 14.0 (StataCorp. 2015. *Stata Statistical Software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP.).

HIPÓTESIS

La cirugía conservadora del cáncer de mama no palpable guiada mediante ecografía intraoperatoria comparada con la cirugía guiada por arpón se caracteriza por:

- La obtención de una menor tasa de márgenes afectos y/o próximos lo que implica una reducción en la tasa de segundas cirugías.
- La excisión de menor volumen de tejido mamario.
- Es un procedimiento de menor coste.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis son:

1. Evaluar la viabilidad de la ecografía intraoperatoria en la extirpación del cáncer de mama no palpable.
2. Comparar el estado de los márgenes de la pieza operatoria y la necesidad de segundas cirugías de la cirugía ecoguiada y del marcaje con arpón.
3. Valorar la cantidad de tejido mamario resecado en función del volumen.
4. Establecer una curva de aprendizaje de la ecografía intraoperatoria en función de determinados parámetros, como son el índice CRR y el tiempo operatorio.
5. Analizar si existen diferencias en la supervivencia libre de enfermedad entre ambas técnicas.
6. Determina si existen diferencias en el coste según la técnica.

RESULTADOS

5.1 Características de las pacientes

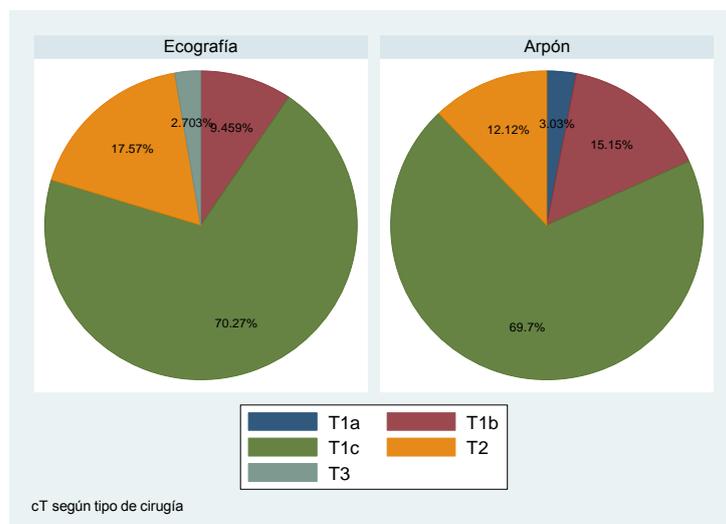
Se incluyeron 214 pacientes se realizó cirugía guiada por ecografía en 148 pacientes y cirugía guiada con arpón en 66 pacientes entre febrero de 2009 y abril de 2013.

La edad media del total de las pacientes fue de 57,95 años (rango 32-90 años), y una mediana de edad de 58 años. Dentro del grupo ECO la edad media era de 56,74 años y la mediana de 55 años (Rango 32-86) y en el grupo ARP la media y la mediana fueron de 60,14 y 61 años respectivamente (Rango 39-90), sin diferencias significativas ($p=0.11$). En el momento del diagnóstico 60 pacientes (28,10%) tenían menos de 50 años, 48 pacientes en el grupo ECO (32,32%) y 12 pacientes en el grupo ARP (18,18%) ($p=0.12$).

El tamaño tumoral medio de la población fue de 15,91 mm rango (1-70 mm) y la mediana fue de 15 mm (Rango 1-70). Según los grupos, en el grupo ECO la media y la mediana eran de 16,09 y de 15 mm respectivamente y en el grupo ARP la media y mediana fueron de 14,5 y 14 mm ($p=0.75$).

Según el tamaño tumoral, se distribuyen las pacientes de la siguiente forma (Figura 2)

Fig. 2 Tamaño tumoral al diagnóstico



- En el grupo ECO 104 pacientes (70,27%) presentaron tumores T1c pero ninguna de las pacientes presentaba un tumor T1a.
- En el grupo ARP 46 pacientes (69,7%) tumores T1c pero ninguna presentó tumores T3. Se hallaron diferencias significativas en cuanto a la distribución entre los grupos ($p=0.03$).

Según la clasificación de subtipos moleculares por inmunohistoquímica, 98 (50,52%) fueron Luminal A, 78 (40,22%) Luminal B HER2 negativo, 4 (2,07%) Luminal B HER2 positivo, 12(6,19%) triple negativos y 2 (1%) HER2 positivos. En el grupo ECO, los más frecuentes fueron los luminales A con 70 casos (50,72%). En el grupo ARP la distribución fue diferente ya que 28 (50%) fueron tumores luminal A, 26 (46,43%) luminal B HER2 negativo y 2 (3,57%) fueron luminal B HER2 positivo pero no había ningún tumor triple negativo ni HER2 en este grupo. No se hallaron diferencias entre los grupos ($p=0.65$). Las características de las pacientes y del tumor se describen en la Tabla 4.

5.2 Tamaños y volúmenes de las piezas quirúrgicas y de los tumores.

El volumen tumoral medio fue de $2,62 \text{ cm}^3$, la mediana de $1,43 \text{ cm}^3$ y el rango $0,014-47,71 \text{ cm}^3$. Dentro de los grupos, la media y la mediana era de $3,19 \text{ cm}^3$ y $1,77 \text{ cm}^3$ para el grupo de la cirugía guiada por ultrasonidos y de $1,64$ y $0,9 \text{ cm}^3$ respectivamente para el grupo del arpón. ($p=0.05$) (Figura 3).

Figura 3: Box plot del volumen tumoral

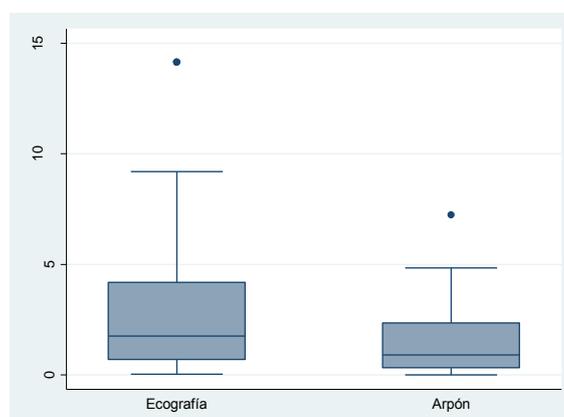


Tabla 4: Características de las pacientes y de los tumores

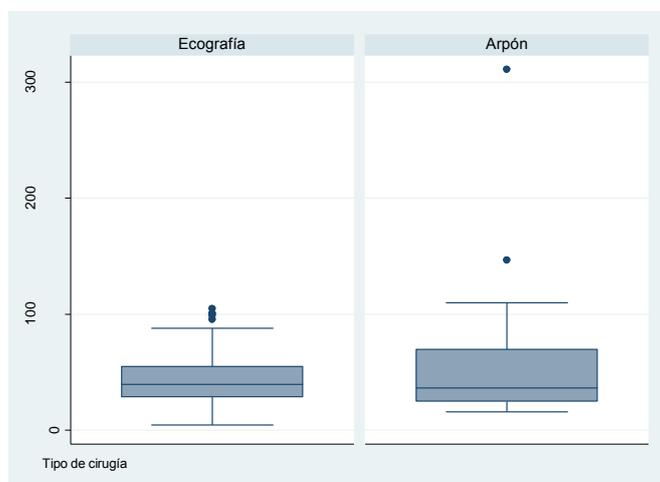
Características	ECO	ARP	TOTAL	p
N	148	66	214	
Edad, media (rango)	56,74 (32-86)	60,14 (39-90)	57,95 (32-90)	0.11 ^b
Tamaño tumoral inicial mm(rango)	16,09 (1-70)	14,5 (1-60)	15,91 (1-70)	0.75 ^b
T				0.03 ^a
T1a	0	2 (3,03%)		
T1b	14 (9,46%)	10 (15,15%)		
T1c	104 (70,27%)	46 (69,70%)		
T2	26 (17,57%)	8 (12,12%)		
T3	4 (2,70%)	0		
Tipo histológico, n (%)				0.08 ^a
Ductal	138 (94,52%)	56 (87,50%)		
Lobulillar	6 (4,11%)	6 (9,38%)		
Otros	2 (1,37%)	2 (3,13%)		
Receptor de estrógenos, n (%)				
Positivo	130 (87,84%)	62 (93,94%)		0.18 ^b
Negativo	18 (12,16%)	4 (6,06%)		
Receptor de progesterona, n (%)				0.65 ^b
Positivo	112 (75,68%)	48 (72,73%)		
Negativo	36 (24,32%)	18 (27,27%)		
HER2, n (%)				
Positivo	6 (4,11%)	4 (6,45%)		0.47 ^a
Negativo	136 (93,15%)	56 (90,32%)		
Indeterminado	4 (2,74%)	4 (6,45%)		
Ki 67, n (%)				0.09 ^b
Menor al 20%	88 59,46	46 71,88		
Mayor o igual al 20%	60 40,54	18 28,13		
Inmunohistoquímica				0.65 ^a
Luminal A	70 (50,72%)	28 (50,00%)		
Luminal B HER2 negativo	52 (37,68%)	26 (46,43%)		
Luminal B HER2 positivo	2 (1,45%)	2 (3,57%)		
Triple negativo	12 (8,70%)	0		
HER2 positivo	2 (1,45%)	0		

^a Estudio realizado según U de Mann Whitney ^b Estudio realizado según t Student

El peso medio y la mediana de la pieza quirúrgica para el grupo ECO fue de 37,23 y 33 gramos respectivamente (Rango 11-93) y para el grupo ARP fue de de 40,34 y 34,5 gramos respectivamente (Rango 9-225). No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p=0.45$).

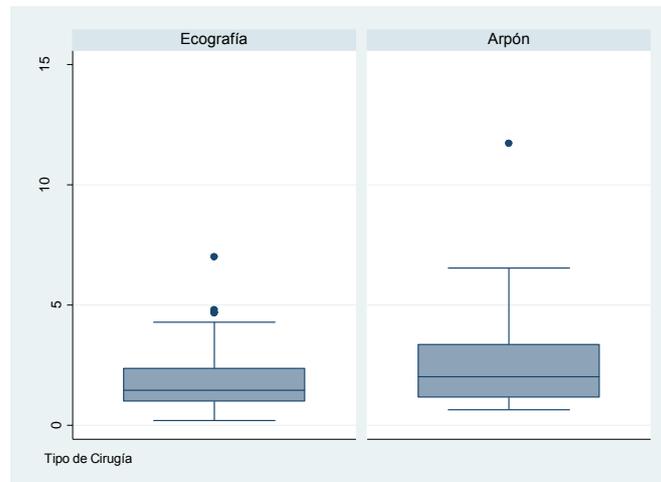
El volumen medio de los tumores fue de 40.03 cm^3 y la mediana de $37,69 \text{ cm}^3$ (Rango $4.32-311.02 \text{ cm}^3$). En el grupo ECO el tamaño medio y la mediana fueron de $43,24$ y $39,27 \text{ cm}^3$ respectivamente (Rango $4,32-104,72$) y en el grupo ARP de $55,68$ y $36,21 \text{ cm}^3$ respectivamente (Rango $15,71-311,02$). (Figura 4) Hay diferencia estadísticamente significativa entre ambas técnicas ($p=0.02$)

Figura 4: Box plot del volumen de la pieza quirúrgica de tumorectomía



En cuanto a la resección de tejido extra, en el grupo ECO el índice CRR fue de 1,88 mientras que en el grupo ARP fue de 2,56. Es decir, con la cirugía guiada por arpón hubo mayor tejido mamario extra resecado con respecto al tamaño del tumor que en la cirugía ecoguiada. Esta diferencia es estadísticamente significativa, $p= 0.006$ (Figura 5)

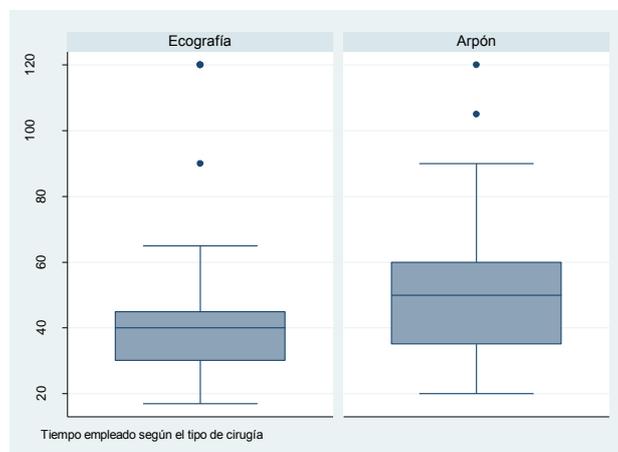
Figura 5: Box plot del índice CRR



5.3 Tiempo de cirugía

El tiempo medio empleado en la tumorectomía guiada fue de 43 minutos y la mediana de 40 min (Rango 17-120 min). En el grupo ECO la media fue de 40,58 minutos y una mediana de 40 minutos (Rango 17-120) mientras que en el grupo ARP el tiempo medio y la mediana fueron de 53,86 y 50 min respectivamente (Rango 20-120), $p=0.006$ (Figura 6). Este tiempo no incluía la colocación del arpón o el tiempo empleado en la búsqueda del clip/lesión previo a la cirugía.

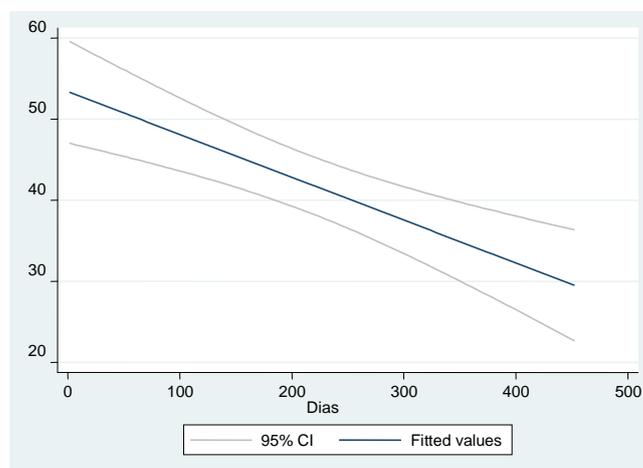
Figura 6: Box plot del tiempo quirúrgico



Si consideramos añadir al tiempo quirúrgico el tiempo de preparación prequirúrgico, es decir, de colocación del arpón y de localización en el antequirófano de la lesión por ecografía, en el grupo ECO la media y la mediana fueron 42,03 y 41 min (Rango 19-125) y en el grupo ARP fue de 72,73 y 70 min, respectivamente (Rango 39-140) (Figura 7). Por tanto, el tiempo empleado en la cirugía ecoguiada fue menor significativamente. ($p=0.0001$).

Observamos además que en el grupo de la ecografía el tiempo disminuía según se van realizando procedimientos, con una relación lineal. El coeficiente de disminución es de $-0,053$ minutos/día, con un 95% IC de $-0,077$ - $-0,028$ y es estadísticamente significativa ($p < 0.001$), tal como se muestra en la siguiente figura.

Figura 7: Modelo de Regresión lineal ajustado de la evolución del tiempo quirúrgico



5.4 Estado de los márgenes y necesidad de segundas cirugías

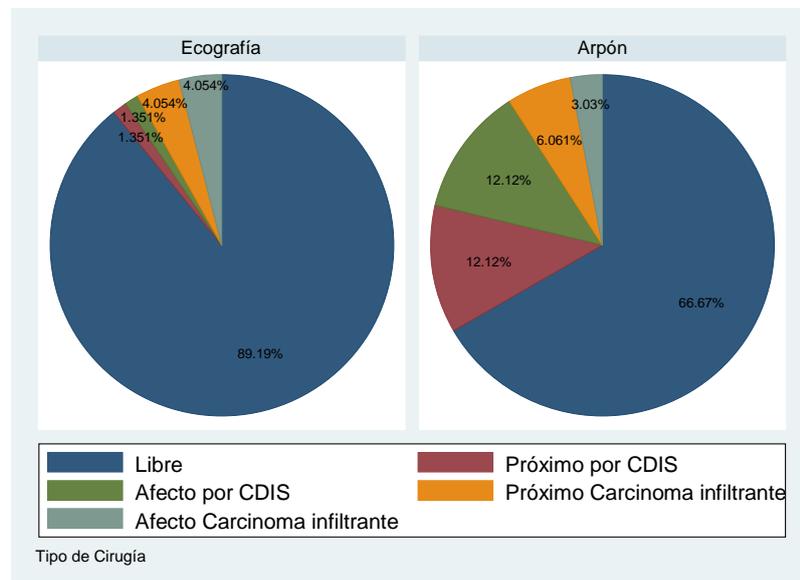
Se realizaron ampliaciones intraoperatorias, ya sea por iniciativa del cirujano o por margen próximo en la anatomía intraoperatoria en 100 casos (33,01% del total).

Dentro del grupo ECO fueron 74 (50%) pacientes y en el grupo ARP ocurrió en 26 (42,42%) pacientes. No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p=0.31$).

Si estratificamos por la indicación de ampliación, por indicación del cirujano se ampliaron márgenes en el grupo ECO en 46 pacientes (62,16%) (medición de márgenes en la pieza operatoria), por indicación del patólogo en 10 casos (13,51%) y en 18 casos (24,32%) por indicación de ambos. En cambio en el grupo ARP la indicación del cirujano fue en 6 pacientes (21,43%), la indicación del patólogo en 16 pacientes (57,14%) y ambos en 6 pacientes (21,43%). No hubo diferencias entre grupos ($p=0.09$).

Las características de los márgenes en cuanto a la afectación tumoral se explican en la siguiente figura:

Figura 8: Estado de los márgenes según el tipo de cirugía



En el estudio ANOVA obtenemos que hay una diferencia significativa ($p=0.03$) en la forma de distribuirse la afectación de márgenes entre los dos grupos. El margen se encuentra afecto en el 5,40% de los casos del grupo ECO y en el 15,15% de los casos de grupo ARP se encontró un margen afecto (ya sea por carcinoma infiltrante o in situ).

Esta diferencia es significativa ($p=0.02$) y se puede cuantificar con una $OR=3,13$ (IC 95% 1.17- 8.33).

También observamos que hay diferencias significativas si comparamos entre los grupos la obtención de un margen libre vs un margen próximo o afecto. En el grupo ECO se consiguió un margen libre en el 89,19% de los casos mientras que en el grupo ARP este porcentaje sólo llegó al 66,67%, $p=0.0001$. El Odds Ratio de esta asociación es 4,125 (IC 95% 1.99 - 8.55).

Se realizaron un total de 18 segundas cirugías (8,49% de los casos). De ellas, 8 en el grupo ECO (tasa de segunda cirugía del 5,48%), 4 fueron por márgenes a menos de 1 mm y las otras 4 por márgenes afectados. El tipo de cirugía que se realizó fueron 4 mastectomías y 4 ampliaciones de márgenes. En el grupo ARP se realizaron 10 segundas cirugías (tasa de re-excisión del 15,15%). De estas 5 fueron por márgenes afectados y otras 5 por márgenes próximos al tumor. Se realizaron 4 ampliaciones de márgenes y 6 mastectomías. Existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la necesidad de segundas cirugías entre los grupos ($p= 0.019$). Esta diferencia la cuantificamos con un odds ratio de 3,08 (95% IC 1,16-8,21), que alcanza una $p=0.05$.

De estos resultados obtenemos que de forma global el riesgo de que la cirugía sea una mastectomía es mayor en el grupo ARP, ya que el 9.09% de las pacientes tuvieron este resultado mientras que sólo en el 2,70% de las pacientes que se intervinieron con cirugía ecoguiada precisaron una mastectomía ($p = 0.04$), con una Odds Ratio de 3,6 (IC95% 0,98-13,22) que prácticamente alcanza la significación estadística ($p=0.054$).

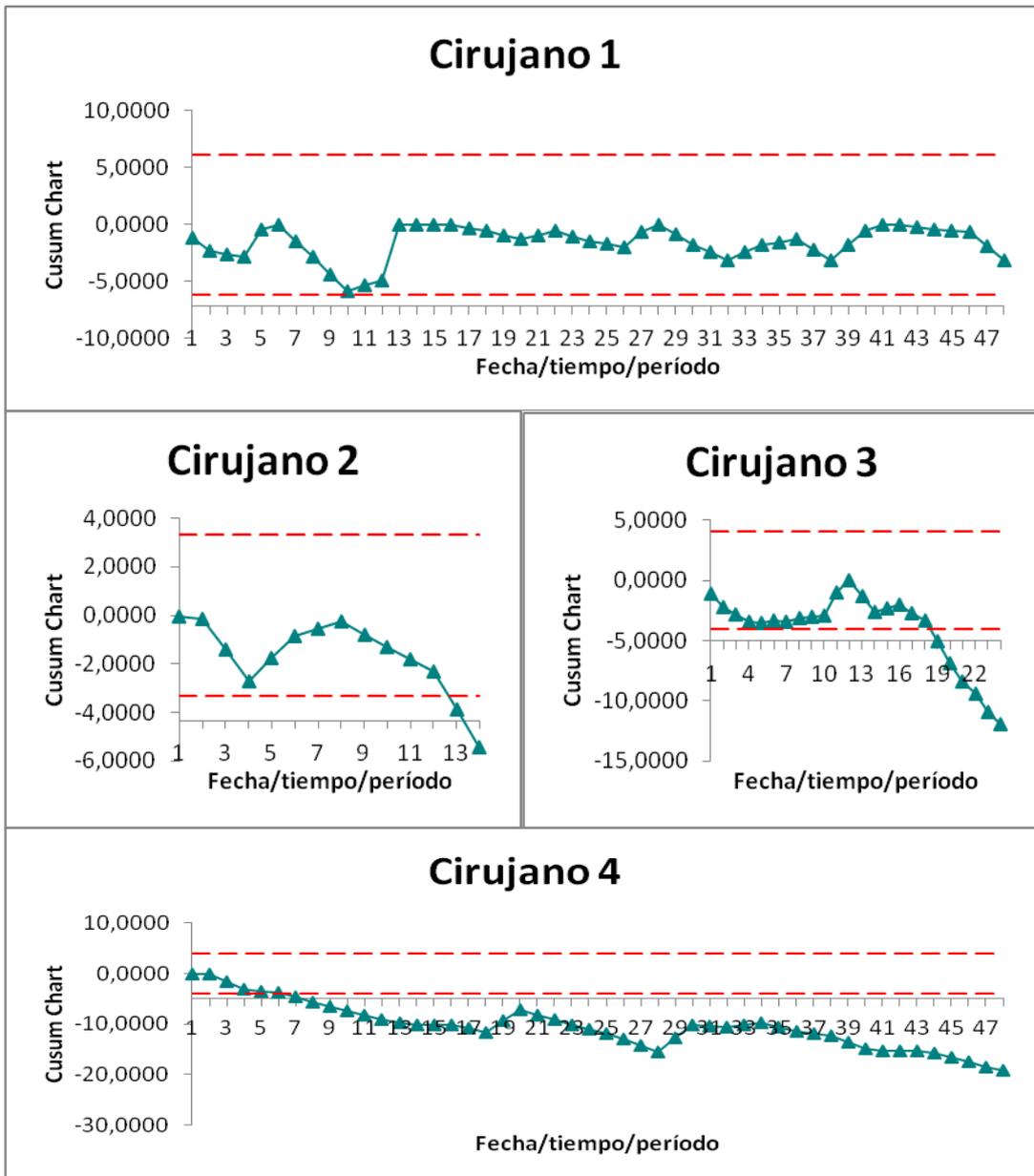
5.5 Curva de aprendizaje

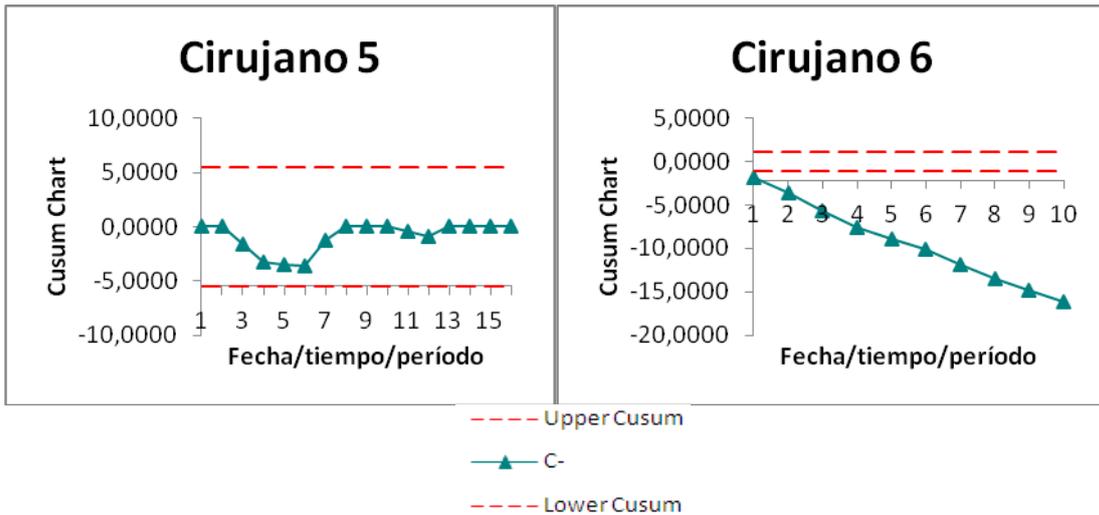
Para valorar la curva de aprendizaje se ha realizado un estudio de sumas acumuladas que valora los éxitos (el éxito se considera como la ausencia de ampliación), que se representan en la Figura 10. Se estableció los procedimientos en que cada cirujano

alcanzaba el límite de decisión H0 (Lower CUSUM) y por tanto alcanzar unos valores del índice CRR aceptables con un error α de 0.05 y un error β de 0.2.

Las curvas CUSUM de cada cirujano se representan en la Figura 9.

Figura 9: Curvas CUSUM de cirujanos por número de intervenciones



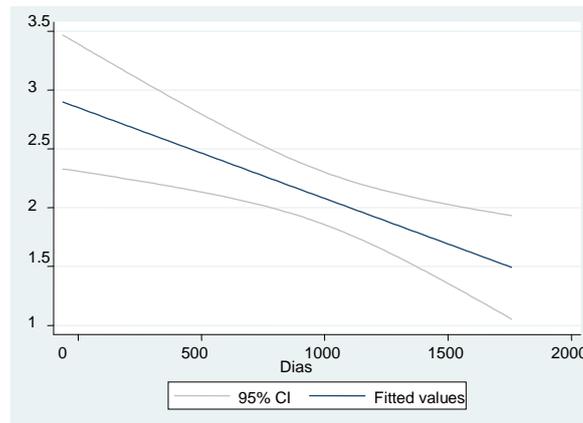


Respecto a las diferentes curvas CUSUM observamos que el cirujano 1 a pesar de alcanzar el Lower CUSUM a los 9 casos posteriormente no se mantiene en el nivel inferior a dicho valor si no que vuelve a colocarse entre las dos líneas, pero en ningún momento sobrepasó el límite de decisión superior H1 (Upper CUSUM) que indicaría una proporción de fallo superior al 40%. El cirujano 2 alcanza H0 a los 13 casos, el cirujano 3 a los 17 casos, el cirujano 4 a los 7 casos. Por otra parte el cirujano 5 no alcanza H0 aunque esto podría ser debido a que sólo realizó 15 casos dentro de nuestro estudio, además tampoco cruza la línea de Upper CUSUM en ningún momento. Por último cabe destacar el caso del cirujano 6 quien debuta en la gráfica ya por debajo del nivel inferior de decisión. En este caso este cirujano tenía experiencia previa en cirugía guiada por ecografía por lo que no hemos computado su caso para hallar el número medio de procedimientos para alcanzar la suficiencia. Tampoco hemos incorporado el número del cirujano 5 debido al pequeño número de pacientes que ha intervenido dentro del estudio. Tomando en cuenta los casos que alcanzan H0 obtenemos que el promedio de cirugías para alcanzar el objetivo previsto serían de 12.

Otra manera de ver la evolución en el tiempo es valorar la cantidad de tejido extra resecado. La manera que tenemos para valorar como cada vez se reseca menor tejido mamario es a través del índice CRR obtenido del cociente entre el volumen mamario resecado entre el volumen de resección óptimo. Considerando que se trata de una

relación lineal a lo largo del tiempo obtenemos la siguiente gráfica, donde se muestran los valores ajustados y su intervalo de confianza. Observamos que tenemos una relación negativa a lo largo del tiempo (El coeficiente de ajuste es $-0,0007732$ por día, 95% CI $-0,00127 - -0,0002764$) y esta relación es estadísticamente significativa ($p=0.002$). Se representa en la Figura 10.

Figura 10: Modelo de Regresión lineal ajustado de la evolución del índice CRR



5.6 Coste de ambas técnicas

Para valorar el coste de ambas técnicas hemos tomado en cuenta los precios publicados en el *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*⁹⁷. Este estudio de costes no pretende ser exhaustivo y no se han tenido en cuenta los costes indirectos u otro tipo de costes. El estudio tiene en cuenta los importes de cada uno de los pasos de las diferentes cirugías así como el del manejo de las ampliaciones por márgenes afectos (ya sean ampliación de márgenes o mastectomía con reconstrucción inmediata).

Los costes incluidos en cada grupo se especifican en la tabla 5.

Tabla 5: Costes incluidos en cada grupo

Grupo ECO	Grupo Arpón
Ecografía previa a la cirugía en consulta	Arpón+Procedimiento de colocación
Ecografía realizada en el quirófano	Cirugía
Clip Hydromark (en caso necesario)	Clip (si necesario)
Cirugía	Mamografía de la pieza
Mamografía de la pieza (Si necesario)	Segundas cirugías
Segundas cirugías	

Tras el cálculo de cada uno de los casos se realizó la media, obteniendo los siguientes resultados: En el grupo ECO el coste medio fue de 3.841,33 € (IC 95% 3626,35-4056,31) mientras que en el grupo ARP fue de 4.742,30€ (IC 95% 4133,54-5351,05) Restando obtenemos que la cirugía ecoguiada sale de media 900,97€ (IC 95% 372,47- 1429,46) menos que la cirugía con marcaje, estadísticamente significativo (p=0.002)

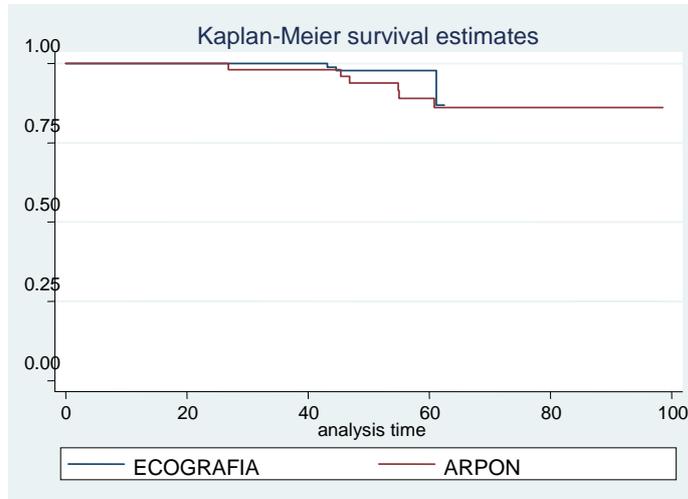
5.7 Estudios de supervivencia

El seguimiento medio en el grupo ECO de 51,22 meses (Rango 36,07- 62,51 meses) y de 69,85 meses en el grupo ARP (Rango 26,45 – 98,58 meses)

Supervivencia libre de enfermedad

Hemos calculado la curva de supervivencia de ambos grupos según el método Kaplan-Meier (Figura 11)

Figura 11: Curva de supervivencia libre de enfermedad

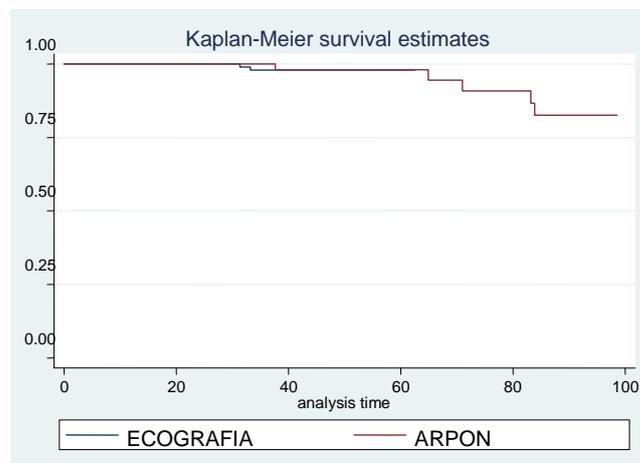


Al realizar el estudio estadístico según el método Log Rank observamos que no hay diferencias significativas entre ambos grupo con una $p=0.25$

Supervivencia global

La curva de supervivencia para con ambos grupos, se representa en la Figura 12.

Figura 12: Curva de supervivencia global



Observamos que no hay diferencias entre los grupos (Log-Rank $p=0.92$)

DISCUSIÓN

Nuestros datos demuestran que con la utilización de la ecografía intraoperatoria obtenemos un menor número de márgenes afectos, menor tasa de segundas cirugías y de mastectomías, menores volúmenes de pieza quirúrgica, menor cantidad de tejido mamario “extra” resecado, menor tiempo de cirugía y menor coste.

6.1 Estado de los márgenes y necesidad de segundas cirugías

Hay extensa bibliografía acerca de la importancia de obtener márgenes libres en la cirugía conservadora de la mama.^{15, 98, 99} Por ello, la consecución de márgenes negativos es uno de los principales objetivos de nuestro estudio.

La mejora en la tasa de márgenes libres en el grupo ECO viene siendo evaluada desde los primeros estudios. Rahusen en 1999 presentaba una tasa de márgenes adecuados en el 89% (17 sobre 20) de las pacientes que se intervenían con ecografía comparado con un 40% (17 sobre 43) de las pacientes que se intervenían con arpón⁶⁵. En un estudio prospectivo con 49 pacientes que el mismo autor llevo a cabo posteriormente observaron resultados similares, con un 89% (24/27) de márgenes negativos en el grupo ECO y un 55% (12/22) en el grupo arpón³².

Después, mayor número de estudios y con mayor tamaño muestral disponible muestran tasas de afectación desde un 3,8% en la serie de Krekel⁵⁰ o un 6,7% en el estudio prospectivo de Barentsz⁵⁸. Sin embargo algunas series presentan tasas de márgenes afectos de hasta un 18% en el estudio de Snider⁶⁶, similar a la tasa que obtenían en el grupo control (arpón). A pesar de todo, la mayor parte de los estudios muestran unas tasas entre el 6-10%^{50, 58} En cambio la tasa de márgenes afectos en las cirugías que se realizan con arpón varían entre el 6,5% de Barentsz⁵⁸ hasta el 47,7% en la serie prospectiva de Haid⁵⁵. En nuestros datos observamos una tasa de márgenes afectos del 5,40% de los casos del grupo ECO y en el 15,15% de los casos de la cirugía guiada por arpón (p=0.02). Nuestros datos son consistentes con lo publicado previamente.

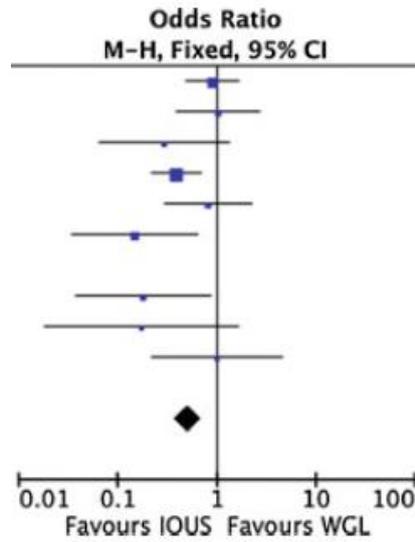
Al revisar la intensidad de la asociación, obtenemos una OR=3,13 (IC 95% 1.17- 8.33). Esto podría traducirse de una manera simple en que al realizar la cirugía guiado por arpón tenemos aproximadamente tres veces más riesgo de obtener un margen afecto. Nuestros datos están en la línea con la OR de 0.52 del meta-análisis de Ahmed para obtener un margen negativo, donde se incluyen 10 estudios con información acerca del estado de márgenes que incluyen a un total de 1416 pacientes. Aunque pueda parecer que nuestra OR y la de Ahmed son diferentes, hemos de fijarnos que nuestra OR muestra el “riesgo” de obtener un margen afecto según la técnica mientras que la OR de Ahmed muestra el “factor protector” de obtener un margen afecto empleando según que técnica⁵⁴. Nosotros empleamos la OR mayor que 1 porque consideramos que facilita su comprensión e interpretación. Si reconvertimos nuestra OR hacia su papel “protector” (esto se realiza dividiendo 1 entre nuestra OR) obtenemos una OR de 0.32.

En la tabla 4 se muestran los OR obtenidos en los diferentes estudios incluidos en el meta-análisis de Ahmed incluyendo nuestros datos. La figura 13 es el Forest-Plot de los OR del meta-análisis (los estudios están en el mismo orden que en la tabla 6).

Tabla 6: Estudios con información acerca del estado de los márgenes en el meta-análisis y los obtenidos en nuestro estudio.

Estudio	Año	N (Eco/Arpón)	OR	Rango OR
Arentz ⁷⁹	2010	177/70	0,9	0,47-1,7
Barentsz ⁵⁸	2012	120/138	1,02	0,38-2,74
Bennett ⁶⁸	2005	42/24	0,29	0,06-1,35
Haid ⁵⁵	2007	299/61	0,39	0,22-0,7
James ⁶⁹	2009	96/56	0,81	0,29-2,27
Krekel ⁵⁰	2011	52/117	0,15	0,03-0,65
Paramo ⁷²	1999	3/6	No estimable	
Rahusen ⁶⁵	1999	19/43	0,18	0,04-0,88
Rahusen ³²	2002	27/22	0,17	0,02-1,68
Snider ⁶⁶	1999	22/22	1,0	0,22-4,63
Nuestra serie:				
	2017	148/66	0,32	0,12-0,85

Figura 13. Forest-Plot de los estudios que hablan de afectación de márgenes incluidos en el meta-análisis de Ahmed



En la misma línea, el meta-análisis de Pan presenta un RR de 1.37, (IC 95% = 1.18–1.59) para los estudios prospectivos y OR= 2,75 (IC 95% = 1,66–4,55) similar al nuestro. En este caso ambos OR están evaluando la asociación en la misma dirección, es decir, cuantas veces el riesgo es mayor al utilizar el arpón con respecto al grupo ECO para obtener un margen afecto. En la figura 14a y 14b se muestran el Forest-Plot y los estudios incluidos prospectivos y retrospectivos respectivamente.

Figura 14a. Forest-Plot de los RR de los estudios prospectivos

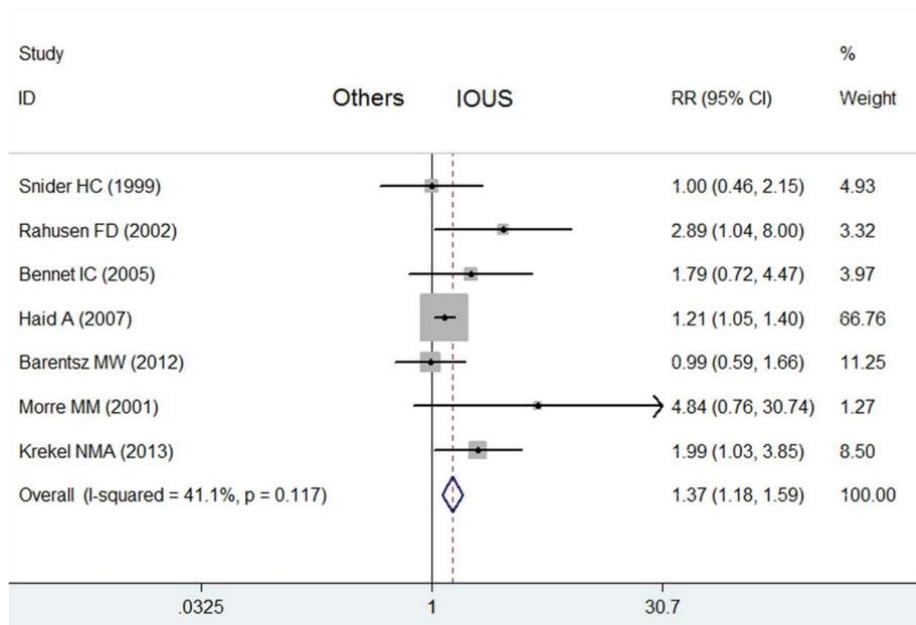
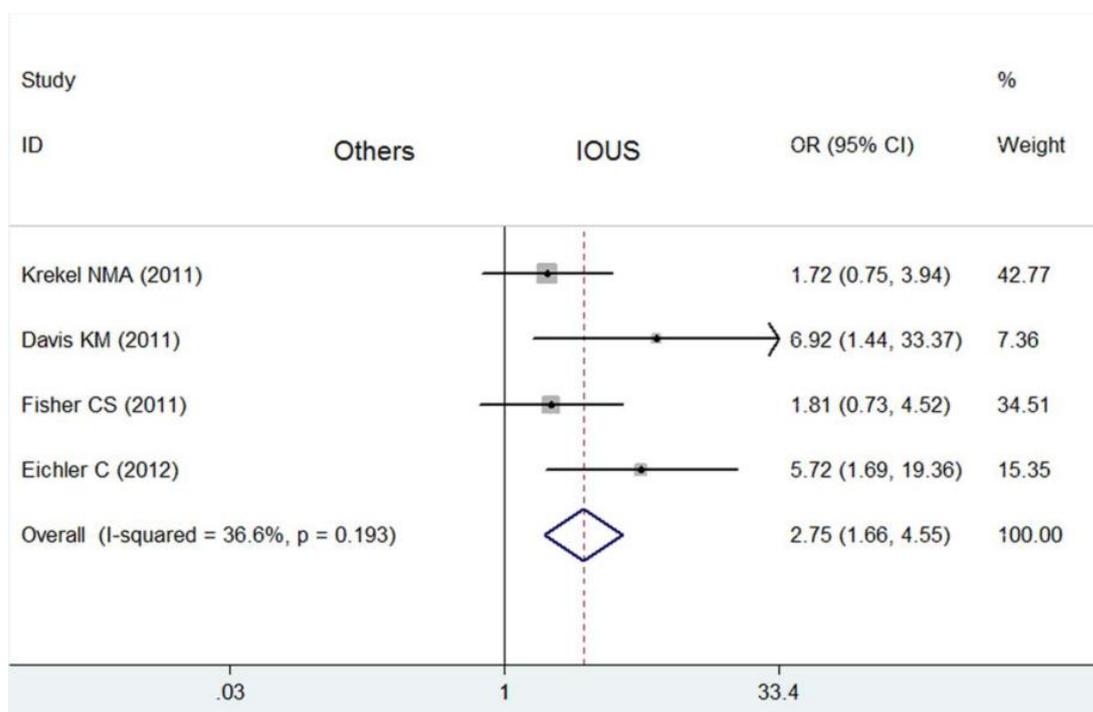


Figura 14b. Forest-Plot de los OR de los estudios prospectivos



Con respecto al número de ampliaciones, no solo se tienen en cuenta la necesidad de realizar una segunda cirugía en forma de ampliación de márgenes, también se ha de tener en cuenta el número de pacientes que reciben una mastectomía como cirugía final, y en nuestro estudio observamos una fuerte tendencia ($p=0.054$) de que la posibilidad de acabar en mastectomía en el grupo arpón es entre 3 y 4 veces mayor que si la cirugía se realiza con ecografía.

Comparando nuestros datos con la bibliografía, observamos que ya Moore en 2001 presentaba diferencias significativas en cuanto al número de márgenes y de re-excisiones realizadas. En su serie obtuvo un 3,5% de márgenes afectos (1/27) y un 29% (7/24) en el grupo control con arpón. Se realizaron ampliaciones en el único caso del grupo ECO y en 6 del otro grupo, 4 ampliaciones de márgenes y 2 mastectomías. Con el caso restante se decidió actitud expectante⁶⁷. En 2011, Davis presenta datos similares con una tasa de segundas cirugías en el grupo control del 34% comparado con un 9% en el grupo ECO, $p=0,04$ ⁷⁰.

Estudios randomizados más recientes como el COBALT demuestran una reducción en el número de segundas cirugías, con una tasa de márgenes negativos para carcinoma infiltrante del 97% (63/65) en el grupo ECO comparado con un 83% (57/69) del grupo control (cirugía guiada por palpación) ($p=0,0093$). Los autores indican que si se tiene en cuenta la afectación de los márgenes por carcinoma infiltrante o in situ los resultados serían 89% (58/65) de márgenes libres en el grupo ECO y 72% (50/69) en el grupo control ($p=0,031$). En el estudio, 1 paciente tiene una ampliación de márgenes y 6 reciben un boost de radioterapia en el grupo ECO y en el grupo control 3 reciben una cirugía de re-excisión, 5 reciben una mastectomía y 11 reciben un boost de radioterapia ¹⁰⁰. En la revisión que realizaron en 2017 encuentran que las pacientes con cirugía ecoguiada siguen teniendo menos probabilidad de recibir segundas cirugías o boost de radioterapia ($p=0,016$). Observan de manera similar a nuestro estudio, que en el grupo control la probabilidad de recibir una mastectomía es mayor que en el grupo ECO. Al realizar los cuestionarios de calidad de vida observaron que las pacientes que recibían dicha mastectomía presentaban peores puntuaciones ¹⁰¹.

Más recientemente, en el estudio prospectivo de Karanlik se incluyeron a 164 pacientes (84 en el grupo ECO y 80 en el grupo control, guiado por palpación). Consiguen una tasa de márgenes afectados del 6% (5/84) en el grupo ECO y del 17% (14/80) en el grupo control. Los autores hablan de una tasa de ampliación intraoperatoria (*shaving*) del 37% (30/80) en el grupo control y del 29% (24/84) en el grupo ECO, sin diferencias significativas, como ocurre en nuestra serie. Sin embargo el número de re-excisiones fue mayor en el grupo control (17% de los casos, 14/80) que en el grupo de la ecografía intraoperatoria (6% de los casos, 5/84). En esta serie los autores no especifican si las segundas cirugías fueron ampliación de márgenes o mastectomía ¹⁰².

Sin embargo, hay algún estudio que no habla de menor número de reintervenciones o márgenes afectados, como el de Slijkhuis ⁶¹. En esta serie los autores incluyen a un grupo

ECO formado por 66 pacientes y lo comparan con un grupo control de 68 pacientes que incluye cirugía guiada por palpación (24 pacientes) y por arpón (44 pacientes). En este estudio los autores no hallan diferencias en cuanto a la afectación de márgenes, con un 88% (58 pacientes) de márgenes libres en el grupo ECO y del 86% en el grupo control (58 pacientes) ($p=0,91$). Tampoco hallaron diferencias en la tasa de re-excisión, 6,1% (4 pacientes) en el grupo ECO y 7,2% (5 pacientes) en el grupo control, y un $OR=0,82$ (IC 95% 0,23-2,93) a favor del menor número de reintervenciones en el grupo ECO pero sin diferencias significativas (ya que el intervalo de confianza incluye al 1). Esta falta de diferencia en este estudio podría deberse a una falta de potencia por un tamaño muestra inadecuado, ya que para hallar diferencias tan pequeñas (1,1%) el tamaño muestra debería ser mucho mayor al incluido en el grupo.

Algo parecido ocurre en los resultados de Morris, que tras analizar los resultados de 198 pacientes obtiene una Odds Ratio cruda de 2,11, es decir, que la posibilidad de obtener un margen afecto es dos veces superior en el grupo arpón, pero sin significación estadística ($p=0,075$). Además cuando se ajustaba la OR por los factores de confusión se obtenía una OR de 1.81, con una $p=0,34^{103}$.

En el meta-análisis de Ahmed se incluyeron 4 estudios y encuentra que la OR global de obtener un margen afecto es de 0,5 (IC 95% 0,24-1,05) para el grupo ECO, es decir que hay la mitad de probabilidades de necesitar una segunda cirugía en el grupo ECO que en el grupo control. Es más fácil si lo expresamos al revés: es dos veces más probable necesitar una segunda cirugía en el grupo control que en el grupo ECO. Esta OR aunque no alcanza la significación estadística presenta una tendencia ($p=0,07$)⁵⁴. Quizás si se realiza el estudio del meta-análisis incluyendo todos los estudios citados previamente, se podría dar el caso de que al aumentar la muestra se pudiera aumentar la potencia y confirmar la tendencia que se observa.

Tabla 7: Estudios con información acerca de la necesidad de ampliación de márgenes en el meta-análisis y los obtenidos en nuestro estudio

Estudio	Año	N (Eco/Arpón)	OR	Rango OR
Barentsz ⁵⁸	2012	120/138	1,17	0,55-2,51
Haid ⁵⁵	2007	299/61	0,29	0,13-0,65
James ⁶⁹	2009	96/56	0,60	0,29-1,26
Rahusen ⁶⁵	1999	19/43	0,18	0,04-0,88
Nuestra serie:				
	2017	148/66	0,32	0,12-0,86

6.2. Volúmenes de las piezas

La diferencia de volúmenes entre las piezas que se obtienen en el grupo ECO y en el grupo ARP son también importantes en cuanto al resultado final.

La resección de volúmenes menores en la cirugía conservadora del cáncer de mama presenta ventajas con respecto a las resecciones mayores. Se ha relacionado directamente el volumen de tejido resecado con el resultado estético ^{24, 104}. Hay datos acerca de que los especímenes quirúrgicos mayores de 100 cm³ pueden presentar peores resultados estéticos ^{101, 105}. Esta diferencia no solo puede impactar en la estética de la paciente, si no que impacta sobre su calidad de vida. En el estudio de Waljee et al con datos de 714 pacientes recogidos mediante encuestas (enviada a 898 pacientes con una tasa de respuesta del 79,5%) observan que el grado de asimetría mamaria se relaciona con mayores tasas de depresión: 16.2% en el caso de asimetría mínima, 18.0% cuando esta es moderada y del 33.7% en los casos más severos. (P=0,002). Además la asimetría puede acentuarse con el tiempo debido a la cicatrización de las heridas y/o a tratamientos adyuvantes como la radioterapia ¹⁰⁶. Esto se podría verse reflejado en las diferencias de satisfacción de las pacientes incluidas en el estudio COBALT desde la publicación inicial de sus resultados y del seguimiento a los 41 meses ^{100, 101}. Además en este grupo de pacientes se ha demostrado que las pacientes con mejores puntuaciones en la valoración cosmética presentaban mejores resultados en los cuestionarios de calidad de vida, tanto en los

apartados de imagen corporal, como en los de dolor y síntomas del brazo y de la mama¹⁰⁷.

Los volúmenes tumorales en el grupo ARP de nuestro estudio previo a la cirugía eran menores que los volúmenes tumorales en el grupo ECO (1,64 cm³ vs 3,19 cm³, p=0,05). A pesar de dicha diferencia en el tamaño inicial hallamos que los volúmenes medios de las piezas de tumorectomía son menores en el grupo ECO que en el grupo ARP (43,24 cm³ vs 55,68 cm³, p=0,02). Por este tipo de discordancias hemos utilizado el índice CRR. Así se puede cuantificar de una manera fiable y comparar la cantidad de tejido resecaado, con el resultado de 1.88 para el grupo ECO y de 2.56 para el grupo ARP.

No hemos hallado diferencias significativas en cuanto al peso del espécimen quirúrgico (ECO 37,23 g vs ARP 40,34g. P=0,45), probablemente a la heterogeneidad de la composición de la mama, ya que las mamas con mayor proporción de tejido glandular tendrán mayor peso que las de predominio graso y esta diferencia no tiene porqué relacionarse con una diferencia en el volumen.

Comparando nuestros datos con los disponibles en la literatura observamos que obtenemos mejores volúmenes que los publicados por Krekel en 2011. En este estudio realizan una comparativa entre la cirugía ecoguiada (52 pacientes), guiada por arpón (117 pacientes) y por ROLL (32 pacientes). Sus resultados muestran una mediana de volúmenes de 54.89cm³ (Rango 3.93-381.70) para el arpón, de 71.08 cm³ (Rango 20.94-383.86) para la ecografía y de 61.79 cm³ (Rango 6.28-321.62) para el ROLL. No obstante no hallan diferencias significativas entre los tres grupos. Tampoco las hallan cuando revisan el índice CRR. En este caso obtienen unas puntuaciones de 2,8 (Rango 0.3-29.9), 3,2 (Rango 0.4-18.1) y 3,8 (Rango 0.3-14.7) respectivamente. No hallan diferencias significativas en el estudio global con una p=0,55.⁵⁰. Para analizar estos datos es importante tener en cuenta la heterogeneidad que presenta la población. Los autores presentan unos rangos de volúmenes muy amplios y que incluyen valores muy

altos (de hasta 383 cm³). No sabemos si la población se distribuye de forma normal y estos son valores *outliers*.

Sin embargo, estos autores presentaron posteriormente en el estudio COBALT menores volúmenes que los descritos previamente. En el grupo ECO obtuvieron una mediana de volumen de 38 cm³ (Rango 7–135) y de 57 cm³ (Rango 10–200) en el grupo control, guiado por palpación (p=0,002). Además al revisar el índice CRR obtienen puntuaciones mucho mejores a las publicadas en 2011, con un CRR para el grupo ECO de 1,0 (Rango 0,4–2,6) y del 1,7 (Rango 0,3–5,4) para el grupo control. Esta diferencia también es significativa, (p=0,0001) ⁶⁰. Es interesante esta evolución en los datos, consideramos que podría deberse a la curva de aprendizaje. Además observamos que los resultados son más compactos y sin tanta dispersión en los rangos. Estas diferencias también podrían deberse a la diferencia entre el tipo de estudio, mientras el primero es un estudio retrospectivo, el segundo es prospectivo y randomizado, con una mejor selección y control de la muestra y con mayores garantías a nivel estadístico.

Otro estudio que evalúa los volúmenes de tejido mamario resecado es el de Slijkhuis, donde se compara a pacientes del grupo ECO con un grupo control formado por tumores resecados por palpación o con arpón. En este caso la mediana de volumen resecado es de 39 cm³ en el caso de la ECO y de 56 cm³ en el grupo control (p=0,001). El CRR también presenta diferencias significativas con un resultado de 1,7 en el caso de la ECO y del 2,8 en el caso del arpón (p=0,005) ⁶¹. Observamos que los resultados, tanto los volúmenes de los especímenes como el índice CRR presentan gran similitud con los obtenidos en nuestro estudio.

Sin embargo la serie de Barentz que incluye a 258 pacientes (138 Arpón y 120 ECO) no encuentra diferencias en cuanto a los volúmenes resecados, con 56,6 cm³ en el grupo Arpón y 62,8 cm³ en el grupo ECO (p=0,663). Sí hay diferencias significativas cuando comparan los índices CRR: 4,3 para el grupo Arpón y 3,3 para el grupo ECO (p=0,018).

Esta discordancia de resultados puede deberse a una diferencia en los tamaños de los tumores iniciales, ya que el volumen óptimo de resección en el grupo arpón es de 14,6 cm³ y en el grupo ECO es de 20 cm³ (p=0,002) Recordemos que el volumen óptimo de resección es el volumen de una esfera de diámetro igual al tamaño máximo del tumor al que se le suma un margen de tejido sano de 1 cm. Observamos que esta medida está directamente relacionada con el tamaño tumoral inicial, que todo indica, será menor en el grupo arpón ⁵⁸.

En la siguiente tabla se describen los distintos valores de CRR en los estudios comparándolos con los de nuestro estudio. El índice CRR es un buen método para poder comparar los volúmenes quirúrgicos en función de la cantidad de tejido extra que se reseca, ya que al carecer de unidades y presentar relación con el tamaño tumoral inicial y el volumen de la pieza permite realizar comparaciones fiables aun cuando los tamaños iniciales no están balanceados entre los grupos y podría fortalecer dicha comparación en presencia de otros factores de confusión. La mayor parte de autores halla una diferencia significativa para obtener menores valores CRR en la cirugía ecoguiada, como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 8: Resumen de los artículos que dan información acerca del CRR.

Estudio	Año	N (Eco/Control)	CRR ECO	CRR control	p
Krekel	2011	52/(117+32)	3,2	2,8/3,8	0.55
Barentzs	2012	138/120	3,3	4,3	0.018
Krekel	2013	65/69	1,0	1,7	0.0001
Slijkhuis	2016	66/68	1,7	2,8	0.005
Nuestros datos					
	2017	148/66	1,88	2,56	0.006

El meta-análisis de Ahmed también incluye estudios que hablan del volumen resecado, obteniendo que los tumores resecados en el grupo ECO presentan tamaños inferiores a los del arpón con una diferencia media de 5,21 cm³ (IC 95% -12,09 – 1,66, p=0,14) (Figura 18) pero no alcanza la significación estadística. Sin embargo este dato hay que tomarlo con precaución ya que sólo incluye a dos estudios de 1999 donde se incluyen

9 y 44 pacientes (Tabla 9). Además al ponderar los dos estudios, el 98,4% del peso del resultado final se le otorga al estudio de 9 pacientes⁵⁴. Esto nos hace pensar, que a pesar de tratarse de un meta-análisis, la calidad y el tamaño de los estudios incluidos puede que no le otorguen potencia suficiente en este caso para hallar diferencias en caso de que estas existieran. Sería interesante incluir los estudios citados previamente (Tabla 10) y volver a realizar el cálculo con más información.

Tabla 9: Estudios con información acerca del volumen de las piezas quirúrgicas en el meta-análisis y los obtenidos en nuestro estudio

Estudio	Año	N (Eco/Arpón)	Diferencia(cm ³)	IC 95%	Ponderación
Paramo ⁷²	1999	3/6	-5	-11,93 – 1,93	98,4%
Snider ⁶⁶	1999	22/22	-18,5	-73,25 – 36,25	1,6%
Nuestra serie:					
	2017	148/66	-12,45	-23,17 – -1,73	

Tabla 10: Resumen de los estudios publicados sobre el volumen tumoral no incluidos en el meta-análisis

Estudio	Año	N (Eco/Control)	Volumen ECO (cm ³)	Volumen control (cm ³)	p
Krekel	2011	52/(117+32)	71,08	54,89/61,79	0.16
Krekel	2013	65/69	38	57	0.002
Slijkhuis	2016	66/68	39	56	0.001
Barentzs	2012	138/120	56,6	62,8	0.663

Si se examinan de forma global los datos de los diversos estudios presentados, la ecografía intraoperatoria presentará mejores volúmenes que el resto de grupos.

6.3 Coste de la cirugía

Según los datos oficiales (publicados hasta 2014) en España el gasto sanitario ascendió a 61.947 millones de euros, un 5,9% del producto interior bruto¹⁰⁸. En Cataluña en 2013 el gasto sanitario público asciende a 9.998,6 millones de euros, el 5,1% del PIB⁹⁷. El aumento en el gasto impulsa la búsqueda de soluciones más eficientes.

Es muy importante recordar que el estudio de costes realizado no pretende ser un estudio exhaustivo de costes directos e indirectos. Se ha realizado un estudio de costes brutos de cada una de las cirugías sumando el coste de cada uno de los pasos/procedimientos tanto quirúrgicos como la necesidad de segundas cirugías.

El coste en nuestra serie es favorable hacia la cirugía ecoguiada como se presentó en los resultados. El ahorro bruto con la cirugía ecoguiada hubiera podido ascender a los 59.464 euros si se hubiera realizado ecografía intraoperatoria a todas las pacientes. El precio de un ecógrafo de buena calidad es inferior a dicho precio.

Debido a la complejidad de los estudios de coste-efectividad, en la literatura no hay publicada mucha información acerca del ahorro obtenido con la ecografía intraoperatoria. Uno de los publicados es el de Haloua *et al.*⁸⁶ que calculan el coste por persona mediante el “tiempo operatorio individual” (incluye los derechos de uso de quirófano, el coste de dos enfermeras, un cirujano de mama, un residente y un anestesista) tasado como 1020€/h (o 17 €/minuto). A ello le suman el coste del ecógrafo, que lo obtienen tras dividir el precio del mismo (58.500 € sin IVA) entre los años previstos de vida útil (7 según su punto de vista) y entre los pacientes que intervienen al año (aproximadamente 68), obteniendo un coste medio por persona por el uso del ecógrafo de 127€ (A lo que se ha de añadir 4 euros de la funda y gel estéril empleados en la cirugía). Además tienen en cuenta los costes de la anatomía patológica, visitas en consultas, necesidad de boost de radioterapia, día de ingreso y coste de mastectomía o re-excisión de márgenes. Obtienen que la cirugía ecoguiada tiene un coste bruto mayor que la guiada por palpación, 193€. En cambio la diferencia en costes en lo relativo a beneficios es que la cirugía ECO sale 349 € más barata. Esto nos resulta en un neto de 154€ más barato la cirugía guiada por ECO. Sin embargo esta diferencia no es significativa. Para tratar de ajustar más los datos realizan un estudio de retorno de inversión (RI), que busca ver la relación entre los beneficios y costes. En este caso el RI es de 1,8 (IC 95% 0.64-3.01); es decir, hay una media de 1,8 veces más

beneficios que costes en el grupo ECO. No obstante esta diferencia tampoco es significativa. Un punto a tener en cuenta es que el mayor uso del ecógrafo presenta un mayor ahorro, ya que hay una mayor amortización del mismo, como demuestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Ahorro en el coste ECO según el número de pacientes

Número de pacientes	Coste de la ECO	RI	IC 95%
50	171	1,46	0,51-2,46
68	127	1,80	0,64-3,01
100	88	2,27	0,81-3,82
150	60	2,79	0,99-4,74
200	46	3,15	1,13-5,46

El estudio de James presenta una limitación que es la escasez de datos acerca de los costes incluidos en cada uno de los grupos y la falta de inclusión de gastos directamente relacionados a los resultados de la cirugía, como puede ser la necesidad de segundas cirugías ⁶⁹.

Por último encontramos los datos de Larrieux con una población de 110 pacientes (55 ARPO y 55 ECO). En este caso la cirugía se guiaba con ecografía tomando como referencia el hematoma post-biopsia. Ahorran al menos \$250 en la cirugía ecoguiada, de los cuales unos \$67 serían ahorro en los costes hospitalarios y \$184 en honorarios médicos. Afirman que si controlamos por factores de confusión esta cantidad podría aumentar a más de \$665, sin embargo este resultado no presenta significación estadística ¹⁰⁹.

6.4 Tiempo de cirugía

En nuestro estudio, el tiempo de la cirugía es menor en la cirugía ecoguiada que en la guiada por arpón, con un ahorro medio mínimo de 13,28 minutos (40,58 min en el

grupo ECO vs 53,86 min en el grupo ARP, $p=0.006$). Al añadir los tiempos prequirúrgicos en ambos casos, de igual manera, el tiempo es menor en la cirugía ecoguiada que con el arpón ($p=0.0001$). No obstante, incluyendo este tiempo es más difícil de calcular el beneficio ya que no es un tiempo de uso de quirófano.

Si comparamos nuestros resultados con los datos publicados, observamos que obtenemos una mejora en el tiempo que no había sido demostrada hasta ahora. Sólo hemos hallado dos estudios que comparen el tiempo quirúrgico entre la cirugía ecoguiada y el arpón. El primero de ellos, publicado en 1999 no halla diferencias significativas, obteniendo un tiempo medio para la ecografía de 53 minutos y de 50 para el arpón ($p=0.5$)⁷². El segundo, publicado en 2002 sigue sin hallar cambios en los tiempos quirúrgicos, con 66 minutos para la cirugía ecoguiada y 55 min para el arpón. Además ambos han sido incluidos en el meta-análisis de Ahmed sin obtener diferencias significativas en cuanto al tiempo quirúrgico.

6.5 Curvas de aprendizaje

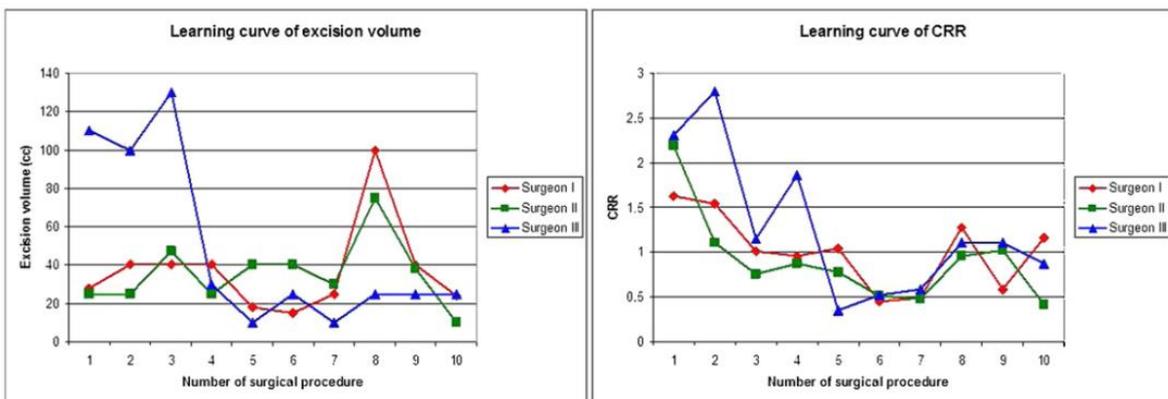
La formación en ecografía y las mejoras en las técnicas de imagen hacen de la cirugía ecoguiada una técnica muy efectiva para la localización de las lesiones. Es importante un aprendizaje correcto que incluya una práctica suficiente bajo estrecha supervisión para que los cirujanos consigan autonomía en esta técnica y puedan incorporarla en su práctica habitual²⁸.

Al analizar la curva de aprendizaje mediante una curva CUSUM y del modelo logístico de regresión lineal encontramos que para conseguir un aprendizaje que nos permita alcanzar niveles de CRR óptimos el número medio de intervenciones a realizar es de 12.

Nuestros datos no difieren con lo hallado por Krekel en su estudio. En él muestran un programa de aprendizaje con tres cirujanos y 10 casos realizados por cada uno de

ellos. Explican que consiguen volúmenes de resección óptimos (definido como índice CRR = 1) tras los dos primeros procedimientos supervisados.⁸⁷ Volders afirma que los otros ocho casos restantes son suficientes para conseguir la capacidad para poder realizar la cirugía de forma autónoma²⁸. Explican además que un cirujano que tenía experiencia previa en ecografía consiguió una curva de aprendizaje más rápida. La forma de valorar la curva de aprendizaje consiste en una nube de puntos unidos con los resultados de cada cirujano (Fig. 20), sin realizar un ajuste estadístico mediante una regresión lineal ni obtener una pendiente o una significación de dicha regresión. En cambio, en nuestro estudio consideramos que el CUSUM es una herramienta más robusta y con mayor fiabilidad estadística.

Figura 15: Representación de la curva de aprendizaje en el estudio de Krekel



Staren presenta otro estudio que explora la formación en ecografía de los cirujanos. En este caso la manera de conseguir los datos es mediante encuestas. En la parte relativa a la cirugía mamaria, recibieron respuestas de 369 especialistas. Explican que los cirujanos sentían la capacidad de utilizar la ecografía de forma autónoma cuando cumplían entre 10 y 20 casos, aunque en el caso de la mama obtenían esa capacidad al llegar a los 10 casos, de forma acorde a lo publicado por Krekel. Respecto al tiempo de formación, la mayor parte de ellos recibían entre 6-16h de formación (media 10,2h), siendo entre 5-8 de formación técnica y 4-8h de formación práctica¹¹⁰.

Por otra parte, Holmes estudia la curva de aprendizaje mediante la observación de 5 cirujanos en un programa de 18 meses de *training* en radiología intervencionista de mama. Cada uno de ellos tenía al menos 18 semanas de enseñanza práctica. Explica que conseguían la autonomía a partir de las 12 semanas (empleando una mañana a la semana) ¹¹¹.

Otra forma de evaluar la curva de aprendizaje es mediante un modelo de regresión lineal. En nuestro caso hemos presentado el modelo ajustado en lugar de la nube de puntos ya que creemos que facilita la visualización y la comprensión del mismo. Hemos empleado este modelo en la evolución del tiempo quirúrgico y del índice CRR (Figura 12).

Observamos una relación inversa al tiempo, es decir, cada día que pasa la tendencia es a reducir el índice CRR en 0,0007732 cada día. Esta estimación anualmente resultaría en 0,28. Expresado de otra manera sería que en un año de uso de esta técnica, conseguiríamos una reducción del 28% de tejido sano resecado con respecto al volumen ideal. Recordamos que esta relación alcanza la significación estadística.

Respecto al tiempo quirúrgico observamos un descenso a lo largo del tiempo que medimos en -0,053 minutos/día. Esta diferencia en un año se traduce un descenso del tiempo quirúrgico de casi 20 minutos. Esta disminución también ha sido observada por Larrioux quien ve como disminuye de 2,1 horas a 1,4 horas la duración de la cirugía ecoguiada tras un año. Además este descenso presenta una $p=0.002$ ¹⁰⁹. A pesar de la similitud en la evolución en el tiempo, es llamativa la diferencia entre la duración de su cirugía y la nuestra, no especifican cual es el tiempo que han cronometrado, si es quirúrgico puramente o incluye el tiempo que la paciente pasa en el área quirúrgica.

Hoy en día hay varias acreditaciones para incorporar la ecografía en la práctica clínica del cirujano. En Estados Unidos existe la certificación de la American Society of Breast Surgery. Para poder obtener esta cualificación el cirujano debe haber obtenido el

board certification por parte de la American Board of Surgery o equivalente, documentar un nivel apropiado de formación y un mínimo de 1 año de experiencia en la ejecución e interpretación de ecografía, demostrar haber realizado más de 100 ecografías mamarias y 100 mamografías anualmente que incluyan los informes (Debe haber un mínimo de 80 exámenes diagnósticos y 20 intervencionistas) y tener al menos 15 créditos de formación de la AMA de los cuales al menos 7 deben de haber sido realizado en los últimos 18 meses previos a la aplicación. Posteriormente el candidato habrá de realizar 10 casos clínicos y superar un examen escrito⁸⁸ Además, el American College of Radiology (ACR) permite esta certificación como una de las requeridas para poder trabajar en uno de sus centros acreditados, confirmando así la importancia y el aumento del uso de los procedimientos ecoguiados por los cirujanos de mama¹¹².

El American College of Surgeons (ACoS) presenta de forma similar certificación en ecografía para cirujanos. En este caso se empieza por un primer nivel que incluye los elementos básicos para poder empezar a realizar ecografía en la práctica diaria y un segundo nivel (avanzado) que incluye tanto formación teórica y práctica con un cirujano especializado en ecografía en la subespecialidad del candidato o por un radiólogo experto. Hay un tercer nivel para cirujanos con experiencia en ultrasonidos que habilitaría al candidato como instructor¹¹⁰.

En nuestro país también hay cursos específicos para la formación en cirugía ecoguiada. La European Society of Surgical Oncology (ESSO) realiza un curso de dos días de duración que incluye una parte teórica que incluye casos clínicos y vídeos y una parte práctica en forma de talleres¹¹³.

CONCLUSIONES

La cirugía ecoguiada en el cáncer de mama en estadios iniciales presenta beneficios con respecto a la cirugía guiada por arpón. Estas ventajas son:

1. La cirugía ecoguiada presenta volúmenes de resección tumoral menores que la cirugía guiada por arpón.
2. La cirugía ecoguiada presenta menor tejido extra resecado según el índice CRR que la cirugía guiada por arpón.
3. El tiempo empleado en la cirugía guiada por ecografía es menor que el necesario para la guiada por arpón.
4. No se ha podido demostrar una diferencia en el número de las ampliaciones intraoperatorias entre la cirugía guiada por arpón y la ecoguiada.
5. El riesgo de obtener un margen afecto es aproximadamente tres veces mayor en el grupo de cirugía guiada por arpón.
6. Nuestros datos sugieren que la probabilidad de acabar con una mastectomía es mayor en el grupo de cirugía guiada por arpón.
7. La curva de aprendizaje necesaria para poder realizar la cirugía ecoguiada es de 12 casos. Además, según se va masterizando la técnica observamos que se reducen tanto el tiempo quirúrgico como el índice CRR.
8. La cirugía ecoguiada tiene un coste menor que la guiada por arpón. Estimamos esta diferencia en unos 900€ por paciente.
9. No hay diferencias en cuanto a la supervivencia global ni libre de enfermedad entre los grupos.

BIBLIOGRAFIA

1. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894;20(5):497-555.
2. Keynes G. Conservative Treatment of Cancer of the Breast. *Br Med J.* 1937;2(4004):643-663.
3. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer--a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res.* 1980;40(11):3863-74.
4. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347(8):567-75.
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.
6. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *New England Journal of Medicine.* 1981;305(1):6-11.
7. van Dongen JA, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, van der Schueren E, Sylvester R, Winter J, van Zijl K. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;11:15-8.
8. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens M-R, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II

breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(4):412-9.

9. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer [updated Version 2.2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

10. Mansell J, Weiler-Mithoff E, Stallard S, Doughty JC, Mallon E, Romics L. Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2017;32:179-85.

11. Vieira RA, Carrara GF, Scapulatempo Neto C, Morini MA, Brentani MM, Figueira MA. The role of oncoplastic breast conserving treatment for locally advanced breast tumors. A matching case-control study. *Annals of medicine and surgery (2012)*. 2016;10:61-8.

12. Morrow M HR, Schnitt S. Surgical Margins in Lumpectomy for Breast Cancer — Bigger Is Not Better. *The New England Journal of Medicine*. 2012;Jul 5(367):79-82.

13. Chiappa C, Rovera F, Corben AD, Fachinetti A, De Berardinis V, Marchionini V, et al. Surgical margins in breast conservation. *International Journal of Surgery*. 2013;11:S69-S72.

14. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *European Journal of Cancer*. 2010;46(18):3219-32.

15. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast

Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(3):704-16.

16. Schulman AM, Mirrielees JA, Levenson G, Landercasper J, Greenberg C, Wilke LG. Reexcision Surgery for Breast Cancer: An Analysis of the American Society of Breast Surgeons (ASBrS) MasterySM Database Following the SSO-ASTRO “No Ink on Tumor” Guidelines. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(1):52-8.

17. Wilke LG, Czechura T, Wang C, Lapin B, Liederbach E, Winchester DP, et al. Repeat Surgery After Breast Conservation for the Treatment of Stage 0 to II Breast Carcinoma. *JAMA Surgery*. 2014;149(12):1296.

18. Isaacs AJ, Gemignani ML, Pusic A, Sedrakyan A. Association of Breast Conservation Surgery for Cancer With 90-Day Reoperation Rates in New York State. *JAMA Surgery*. 2016;151(7):648.

19. Kim MK, Kim T, Moon HG, Jin US, Kim K, Kim J, et al. Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015;41(3):426-32.

20. Oliveira H CJ, Magalhães A, Cardoso MJ. Methods for the Aesthetic Evaluation of Breast Cancer Conservation Treatment: A Technological Review. 2013;9:32-46.

21. Jagsi R, Li Y, Morrow M, Janz N, Alderman A, Graff J, et al. Patient-reported Quality of Life and Satisfaction With Cosmetic Outcomes After Breast Conservation and Mastectomy With and Without Reconstruction. *Annals of Surgery*. 2015;261(6):1198-206.

22. Haloua MH, Volders JH, Krekel NMA, Lopes Cardozo AMF, de Roos WK, de Widt-Levert LM, et al. Intraoperative Ultrasound Guidance in Breast-Conserving Surgery Improves Cosmetic Outcomes and Patient Satisfaction: Results of a

Multicenter Randomized Controlled Trial (COBALT). *Annals of Surgical Oncology*. 2015;23(1):30-7.

23. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson ARM, Al-Ghazal SK, Macmillan RD. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *British Journal of Surgery*. 2003;90(12):1505-9.

24. Vos EL, Koning AHJ, Obdeijn I-M, van Verschuer VMT, Verhoef C, van der Spek PJ, et al. Preoperative prediction of cosmetic results in breast conserving surgery. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;111(2):178-84.

25. Corica T, Nowak AK, Saunders CM, Bulsara M, Taylor M, Vaidya JS, et al. Cosmesis and Breast-Related Quality of Life Outcomes After Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer: A Substudy of the TARGIT-A Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2016;96(1):55-64.

26. Welch HG GD, Albertsen PC. Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer--Lessons in Cancer Dynamics. *New England Journal of Medicine*. 2015;Oct 29 373(18):1685-7.

27. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(15):1438-47.

28. Volders JH. Current status of ultrasound-guided surgery in the treatment of breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. 2016;7(1):44.

29. Eggemann H, Ignatov T, Beni A, Costa SD, Ignatov A. Ultrasonography-Guided Breast-Conserving Surgery Is Superior to Palpation-Guided Surgery for Palpable Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2014;14(1):40-5.

30. Dodd GD, Fry Jm Delany W. Ore-op localization of occult carcinoma of the breast. In Nealon TF, editor. Management of the patient with cancer. Philadelphia: Saunders; 1965. P. 88-113.
31. Koppans D SC. Preoperative Imaging-Guided Needle Placement and Localization of Clinically Occult Breast Lesions. 1989;152:1-9.
32. Rahusen FD, Bremers AJA, Fabry HFJ, Taets van Amerongen AHM, Boom RPA, Meijer S. Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: A randomized clinical trial. *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9(10):994.
33. Dua SM, Gray RJ, Keshtgar M. Strategies for localisation of impalpable breast lesions. *The Breast*. 2011;20(3):246-53.
34. Luini A ZS, Galimberti V, Paganelli G. Radioguides Surgery of Occult Breast Lesions. *European Journal of Cancer*. 1998;34(1):204-5.
35. Esbona K, Li Z, Wilke LG. Intraoperative Imprint Cytology and Frozen Section Pathology for Margin Assessment in Breast Conservation Surgery: A Systematic Review. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(10):3236-45.
36. Barentsz MW, van den Bosch MAAJ, Veldhuis WB, van Diest PJ, Pijnappel RM, Witkamp AJ, et al. Radioactive seed localization for non-palpable breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2013;100(5):582-8.
37. Postma EL, Verkooijen HM, van Esser S, Hobbelink MG, van der Schelling GP, Koelemij R, et al. Efficacy of 'radioguided occult lesion localisation' (ROLL) versus 'wire-guided localisation' (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: a randomised controlled multicentre trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;136(2):469-78.

38. 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. *Journal of Surgical Oncology*. 2012;105(8):852-8.
39. Sharek D, Zuley ML, Zhang JY, Soran A, Ahrendt GM, Ganott MA. Radioactive Seed Localization Versus Wire Localization for Lumpectomies: A Comparison of Outcomes. *American Journal of Roentgenology*. 2015;204(4):872-7.
40. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Friedland 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 Oncol*. 2001;8(9):711-5.
41. Cox CE, Furman B, Stowell N, Ebert M, Clark J, Dupont E, et al. Radioactive seed localization breast biopsy and lumpectomy: can specimen radiographs be eliminated? *Ann Surg Oncol*. 2003;10(9):1039-47.
42. 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. *The British journal of surgery*. 2004;91(12):1575-7.
43. Medina-Franco H, Abarca-Perez L, Garcia-Alvarez MN, Ulloa-Gomez JL, Romero-Trejo C, Sepulveda-Mendez J. Radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions: a randomized prospective evaluation. *J Surg Oncol*. 2008;97(2):108-11.
44. Moreno M, Wiltgen JE, Bodanese B, Schmitt RL, Gutfilen B, da Fonseca LM. Radioguided breast surgery for occult lesion localization - correlation between two methods. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2008;27:29.
45. Mariscal Martinez A, Sola M, de Tudela AP, Julian JF, Fraile M, Vizcaya S, et al. Radioguided localization of nonpalpable breast cancer lesions: randomized

comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;193(4):1001-9.

46. van Riet YE, Jansen FH, van Beek M, van de Velde CJ, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA. Localization of non-palpable breast cancer using a radiolabelled titanium seed. *The British journal of surgery*. 2010;97(8):1240-5.

47. Lovrics PJ, Goldsmith CH, Hodgson N, McCreedy D, Gohla G, Boylan C, et al. A multicentered, randomized, controlled trial comparing radioguided seed localization to standard wire localization for nonpalpable, invasive and in situ breast carcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(12):3407-14.

48. Alderliesten T, Loo CE, Pengel KE, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Vrancken Peeters MJ. Radioactive seed localization of breast lesions: an adequate localization method without seed migration. *The breast journal*. 2011;17(6):594-601.

49. McGhan LJ, McKeever SC, Pockaj BA, Wasif N, Giurescu ME, Walton HA, et al. Radioactive seed localization for nonpalpable breast lesions: review of 1,000 consecutive procedures at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3096-101.

50. Krekel NMA, Zonderhuis BM, Stockmann HBAC, Schreurs WH, van der Veen H, de Lange de Klerk ESM, et al. A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2011;37(2):109-15.

51. Duarte C, Bastidas F, de los Reyes A, Martinez MC, Hurtado G, Gomez MC, et al. Randomized controlled clinical trial comparing radioguided occult lesion localization with wire-guided lesion localization to evaluate their efficacy and accuracy in the localization of nonpalpable breast lesions. *Surgery*. 2016;159(4):1140-5.

52. Hawkins SC, Brown I, King P, El-Gammal M, Stepp K, Widdison S, et al. Time to go wireless? A 15-year single institution experience of radioisotope occult lesion localisation (ROLL) for impalpable breast lesions. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2017;43(1):62-7.
53. Schwartz GF GB, Rifkin MD, D'Orazio SE. Ultrasonography: an alternative to x-ray-guided needle localization of nonpalpable breast masses. *Surgery*. 1988;104(5):870-3.
54. Ahmed M, Douek M. Intra-operative ultrasound versus wire-guided localization in the surgical management of non-palpable breast cancers: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;140(3):435-46.
55. Haid A, Knauer M, Dunzinger S, Jasarevic Z, Köberle-Wührer R, Schuster A, et al. Intra-operative Sonography: A Valuable Aid During Breast-Conserving Surgery for Occult Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14(11):3090-101.
56. Fortunato L, Penteriani R, Farina M, Vitelli CE, Piro FR. Intraoperative ultrasound is an effective and preferable technique to localize non-palpable breast tumors. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2008;34(12):1289-92.
57. Zhang Z, Pan H, Wu N, Ding H, Ding Q, Dai J, et al. Intraoperative Ultrasound Guidance Is Associated with Clear Lumpectomy Margins for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e74028.
58. Barentsz MW, van Dalen T, Gobardhan PD, Bongers V, Perre CI, Pijnappel RM, et al. Intraoperative ultrasound guidance for excision of non-palpable invasive breast cancer: a hospital-based series and an overview of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;135(1):209-19.

59. Fisher CS, Mushawah FA, Cyr AE, Gao F, Margenthaler JA. Ultrasound-Guided Lumpectomy for Palpable Breast Cancers. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(11):3198.
60. Krekel NMA, Haloua MH, Lopes Cardozo AMF, de Wit RH, Bosch AM, de Widt-Levert LM, et al. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(1):48-54.
61. Slijkhuis WA, Noorda EM, van der Zaag-Loonen H, Eenennaam MJB-v, Greve KED-d, Lastdrager WB, et al. Ultrasound-guided breast-conserving surgery for early-stage palpable and nonpalpable invasive breast cancer: decreased excision volume at unchanged tumor-free resection margin. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016;158(3):535-41.
62. Rubio IT PV. Manejo quirúrgico y anatomopatológico del cáncer de mama. Barcelona: Transworld Editors; 2015. p. 34.
63. Eggemann H, Ignatov T, Costa SD, Ignatov A. Accuracy of ultrasound-guided breast-conserving surgery in the determination of adequate surgical margins. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014;145(1):129-36.
64. Olsha O, Shemesh D, Carmon M, Sibirsky O, Abu Dalo R, Rivkin L, et al. Resection Margins in Ultrasound-Guided Breast-Conserving Surgery. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;18(2):447-52.
65. Rahusen FD, Taets van Amerongen AH, van Diest PJ, Borgstein PJ, Bleichrodt RP, Meijer S. Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancers: A feasibility study looking at the accuracy of obtained margins. *J Surg Oncol*. 1999;72(2):72-6.
66. Snider HC, Jr., Morrison DG. Intraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast lesions. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(3):308-14.

67. Moore MM, Whitney LA, Cerilli L, Imbrie JZ, Bunch M, Simpson VB, et al. Intraoperative ultrasound is associated with clear lumpectomy margins for palpable infiltrating ductal breast cancer. *Ann Surg.* 2001;233(6):761-8.
68. Bennett IC, Greenslade J, Chiam H. Intraoperative ultrasound-guided excision of nonpalpable breast lesions. *World journal of surgery.* 2005;29(3):369-74.
69. James TA, Harlow S, Sheehey-Jones J, Hart M, Gaspari C, Stanley M, et al. Intraoperative Ultrasound Versus Mammographic Needle Localization for Ductal Carcinoma In Situ. *Annals of Surgical Oncology.* 2009;16(5):1164-9.
70. Davis KM, Hsu CH, Bouton ME, Wilhelmson KL, Komenaka IK. Intraoperative ultrasound can decrease the re-excision lumpectomy rate in patients with palpable breast cancers. *The American surgeon.* 2011;77(6):720-5.
71. Eichler C, Hubbel A, Zarghooni V, Thomas A, Gluz O, Stoff-Khalili M, et al. Intraoperative ultrasound: improved resection rates in breast-conserving surgery. *Anticancer research.* 2012;32(3):1051-6.
72. Paramo JC, Landeros M, McPhee MD, Mesko TW. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Nonpalpable Breast Lesions. *The breast journal.* 1999;5(6):389-94.
73. Harlow SP, Krag DN, Ames SE, Weaver DL. Intraoperative ultrasound localization to guide surgical excision of nonpalpable breast carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons.* 1999;189(3):241-6.
74. Smith LF, Henry-Tillman R, Rubio IT, Korourian S, Klimberg VS. Intraoperative localization after stereotactic breast biopsy without a needle. *American journal of surgery.* 2001;182(6):584-9.

75. Buman SJ, Clark DA. Breast intraoperative ultrasound: prospective study in 112 patients with impalpable lesions. *ANZ journal of surgery*. 2005;75(3):124-7.
76. Ngo C, Pollet AG, Laperrelle J, Ackerman G, Gomme S, Thibault F, et al. Intraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast cancers. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(9):2485-9.
77. Potter S, Govindarajulu S, Cawthorn SJ, Sahu AK. Accuracy of sonographic localisation and specimen ultrasound performed by surgeons in impalpable screen-detected breast lesions. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2007;16(4):425-8.
78. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B, Kaufman LB. Intraoperative ultrasonography guidance is accurate and efficient according to results in 100 breast cancer patients. *American journal of surgery*. 2003;186(4):378-82.
79. Arentz C, Baxter K, Boneti C, Henry-Tillman R, Westbrook K, Korourian S, et al. Ten-year experience with hematoma-directed ultrasound-guided (HUG) breast lumpectomy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17 Suppl 3:378-83.
80. Ramos M, Diaz JC, Ramos T, Ruano R, Aparicio M, Sancho M, et al. Ultrasound-guided excision combined with intraoperative assessment of gross macroscopic margins decreases the rate of reoperations for non-palpable invasive breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(4):520-4.
81. Klein RL, Mook JA, Euhus DM, Rao R, Wynn RT, Eastman AB, et al. Evaluation of a hydrogel based breast biopsy marker (HydroMARK®) as an alternative to wire and radioactive seed localization for non-palpable breast lesions. *Journal of Surgical Oncology*. 2012;105(6):591-4.
82. Blumencranz PW, Ellis D, Barlowe K. Use of Hydrogel Breast Biopsy Tissue Markers Reduces the Need for Wire Localization. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(10):3273-7.

83. Gentile LF, Himmler A, Shaw CM, Bouton A, Vorhis E, Marshall J, et al. Ultrasound-Guided Segmental Mastectomy and Excisional Biopsy Using Hydrogel-Encapsulated Clip Localization as an Alternative to Wire Localization. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(10):3284-9.
84. Rubio IT, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Salazar JP, Miranda I, Peg V. Intraoperative Ultrasound-Guided Lumpectomy Versus Mammographic Wire Localization for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(1):38-43.
85. Parvez E, Cornacchi SD, Hodgson N, Thoma A, Kong I, Foster G, et al. A cosmesis outcome substudy in a prospective, randomized trial comparing radioguided seed localization with standard wire localization for nonpalpable, invasive, and in situ breast carcinomas. *The American Journal of Surgery*. 2014;208(5):711-8.
86. Haloua MH, Krekel NMA, Coupé VMH, Bosmans JE, Lopes Cardozo AMF, Meijer S, et al. Ultrasound-guided surgery for palpable breast cancer is cost-saving: Results of a cost-benefit analysis. *The Breast*. 2013;22(3):238-43.
87. Krekel NMA, Lopes Cardozo AMF, Muller S, Bergers E, Meijer S, van den Tol MP. Optimising surgical accuracy in palpable breast cancer with intra-operative breast ultrasound – Feasibility and surgeons’ learning curve. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2011;37(12):1044-50.
88. Breast Ultrasound Certification & Recertification [April 2012:[Available from:
[https://www.breastsurgeons.org/new_layout/programs/certification/breast ultrasound certification.php](https://www.breastsurgeons.org/new_layout/programs/certification/breast_ultrasound_certification.php).
89. Ahmed M, Rubio IT, Klaase JM, Douek M. Surgical treatment of nonpalpable primary invasive and in situ breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2015;12(11):645-63.

90. Pinkney DM, Shah BA. Prospective Comparative Study to Evaluate the Sonographic Visibility of Five Commercially Available Breast Biopsy Markers. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2013;29(4):151-8.
91. Rubio IT, Henry-Tillman R, Klimberg VS. Surgical use of breast ultrasound. *The Surgical clinics of North America*. 2003;83(4):771-88.
92. Novick RJ, Stitt LW. The learning curve of an academic cardiac surgeon: use of the CUSUM method. *Journal of cardiac surgery*. 1999;14(5):312-20; discussion 21-2.
93. Keefe MJ, Loda JB, Elhabashy AE, Woodall WH. Improved implementation of the risk-adjusted Bernoulli CUSUM chart to monitor surgical outcome quality. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*. 2017:1-6.
94. Royston P. The use of cusums and other techniques in modelling continuous covariates in logistic regression. *Statistics in medicine*. 1992;11(8):1115-29.
95. Dang Y, Waxman S, Wang C, Parikh HA, Bussel, II, Loewen RT, et al. Rapid learning curve assessment in an ex vivo training system for microincisional glaucoma surgery. *Scientific reports*. 2017;7(1):1605.
96. Govindarajulu US, Stillo M, Goldfarb D, Matheny ME, Resnic FS. Learning curve estimation in medical devices and procedures: hierarchical modeling. *Statistics in medicine*. 2017.
97. Despesa sanitària a Catalunya per agents 2006-2013 [Internet]. CatSalut. 2017 [cited 30 May 2017]. [Available from: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/coneix_catsalut/informacio_economica/documents/arxiu/despesa_sanitaria.pdf].

98. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Practical radiation oncology*. 2016;6(5):287-95.
99. Newman LA. Decision Making in the Surgical Management of Invasive Breast Cancer-Part 1: Lumpectomy, Mastectomy, and Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2017;31(5):359-68.
100. Haloua MH, Volders JH, Krekel NM, Lopes Cardozo AM, de Roos WK, de Widt-Levert LM, et al. Intraoperative Ultrasound Guidance in Breast-Conserving Surgery Improves Cosmetic Outcomes and Patient Satisfaction: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial (COBALT). *Ann Surg Oncol*. 2016;23(1):30-7.
101. Volders JH, Haloua MH, Krekel NM, Negenborn VL, Kolk RH, Lopes Cardozo AM, et al. Intraoperative ultrasound guidance in breast-conserving surgery shows superiority in oncological outcome, long-term cosmetic and patient-reported outcomes: Final outcomes of a randomized controlled trial (COBALT). *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2017;43(4):649-57.
102. Karanlik H, Ozgur I, Sahin D, Fayda M, Onder S, Yavuz E. Intraoperative ultrasound reduces the need for re-excision in breast-conserving surgery. *World journal of surgical oncology*. 2015;13:321.
103. Morris OJ, Knight V, Logan D. Intra-operative ultrasound versus wire-guided localization in the surgical management of non-palpable breast cancer. *Breast disease*. 2014;34(4):157-63.
104. Haloua MH, Volders JH, Krekel NM, Barbe E, Sietses C, Jozwiak K, et al. A nationwide pathology study on surgical margins and excision volumes after breast-

conserving surgery: There is still much to be gained. *Breast* (Edinburgh, Scotland). 2016;25:14-21.

105. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;31(4):753-64.

106. Waljee JF, Hu ES, Ubel PA, Smith DM, Newman LA, Alderman AK. Effect of esthetic outcome after breast-conserving surgery on psychosocial functioning and quality of life. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(20):3331-7.

107. Volders JH, Negenborn VL, Haloua MH, Krekel NM, Jozwiak K, Meijer S, et al. Cosmetic outcome and quality of life are inextricably linked in breast-conserving therapy. *J Surg Oncol*. 2017.

108. Estadística de Gasto Sanitario Público 2014 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2017 [cited 30 May 2017]. [Available from: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/EGSP2008/egspPrincipalesResultados.pdf>].

109. Larrieux G, Cupp JA, Liao J, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Effect of introducing hematoma ultrasound-guided lumpectomy in a surgical practice. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;215(2):237-43.

110. Staren ED, Knudson MM, Rozycki GS, Harness JK, Wherry DC, Shackford SR. An evaluation of the American College of Surgeons' ultrasound education program. *American journal of surgery*. 2006;191(4):489-96.

111. Holmes DR, Silverstein MJ. A minimally invasive breast biopsy clinic: an innovative way to teach breast fellows how to perform breast ultrasound and ultrasound-guided breast procedures. *American journal of surgery*. 2006;192(4):439-43.

112. Espinosa-Bravo M, Rubio IT. Intraoperative ultrasound guided breast surgery: paving the way for personalized surgery. Gland surgery. 2016;5(3):366-8.

113. ESSO Course on Intraoperative Ultrasound Guided Breast Surgery
[Available from: <http://www.essoweb.org/courses/esso-course-intraoperative-ultrasound-guided-breast-surgery/>].