

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento Especialidades Quirúrgicas,
Bioquímica e Inmunología



Tesis Doctoral

Estudio de márgenes tras tumorectomía seguida de radio-
frecuencia en cirugía conservadora del cáncer de mama.

Carolina Jiménez Mazure

Directores:

Dr. Julio Santoyo Santoyo
Dra. Marta Ribeiro González

Málaga, 2016



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Carolina Jiménez Mazure

 <http://orcid.org/0000-0002-1162-7613>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

TESIS DOCTORAL

TÍTULO

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA
DE RADIOFRECUENCIA EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL
CÁNCER DE MAMA.

AUTOR

CAROLINA JIMÉNEZ MAZURE

DIRECTOR

JULIO SANTOYO SANTOYO

- *Doctor en Medicina y Cirugía.*
- *Jefe de Servicio de Cirugía General, Digestiva y Trasplantes del Hospital Regional de Málaga.*
- *Director de la Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Cirugía General, Digestiva y Trasplantes de los Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria, Málaga.*
- *Profesor Asociado de la Univesidad de Medicina de Málaga.*

MARTA RIBEIRO GONZÁLEZ

- *Doctora en Medicina y Cirugía.*
- *Coordinadora de la Unidad de Patología Mamaria y FEA del Servicio de Cirugía General, Digestiva y Trasplantes del HRU de Málaga*

DEPARTAMENTO

CIRUGÍA, NUTRICIÓN Y OBESIDAD

UNIVERSIDAD

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

AÑO 2016

DECLARACIÓN DE LOS DIRECTORES

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

D. Julio Santoyo Santoyo, Doctor en Medicina y Cirugía, Director de la Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Cirugía General, Digestiva y Trasplantes de los Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria y Jefe del Servicio de Cirugía General, Digestiva y Trasplantes del Hospital Regional de Málaga, y Dña. Marta Ribeiro González, Doctora en Medicina y Cirugía y Coordinadora de la Unidad de Patología Mamaria y Facultativo Especialista de Cirugía General Digestiva y de Trasplantes de Málaga, declaran:

Que el trabajo titulado “Estudio de márgenes tras tumorectomía seguida de radiofrecuencia en cirugía conservadora del cáncer de mama”, presentado por la Licenciada en Medicina y Cirugía Dña. Carolina Jiménez Mazure para optar al título de Doctor, ha sido enteramente realizado en la Unidad de Patología Mamaria.

Que ha sido realizado siguiendo el esquema de un trabajo científico sistemático en el que existe justificación, una metodología adecuada para la consecución de los objetivos y que los resultados obtenidos se presentan con claridad y rigor científico.

Que reúne todos los requisitos necesarios para optar al título de Doctor y ser defendida ante el Tribunal correspondiente.

Que este trabajo tiene valor científico indudable, al describir una de las patologías más prevalentes e incluir una técnica novedosa aún en investigación, en una serie de mujeres atendidas en un centro de tercer nivel, en una época muy reciente, por lo que puede aportar información actual a la comunidad científica. Además, la puesta al día de la evidencia científica disponible y las direcciones de investigación actuales, pueden servir para abrir nuevas líneas de investigación.

Para que conste, se expide el siguiente certificado en Málaga, a 13 de noviembre de 2015.

Fdo: Dr. Santoyo Santoyo



Fdo: Dra. Ribeiro González



AGRADECIMIENTOS

A mis directores, el Dr. Julio Santoyo Santoyo y la Dra Ribeiro, por ser a la postre los responsables del nacimiento de esta tesis, y por poner siempre el camino fácil. Por su apoyo, sus consejos, su supervisión, y su continua ilusión y ánimo pese a las dificultades. Sin ellos esto nunca hubiese sido posible. Especialmente a Marta, compañera, tutora, maestra y gran cirujana, porque en cada paso ha estado para dotar a este proyecto de sabiduría, sensatez y corazón.

A mis compañeros de Unidad, Auxi, Mónica, Edgar e Isa, por su apoyo, alegría, y comprensión.

A todos los miembros del Comité y a su Presidente. Cirujanos, Radiólogos, Oncólogos Radioterapeutas, Oncólogos Médicos, Cirujanos Plásticos, Médicos Nucleares y Patólogos. De la puesta en común, de la dedicación cuidadosa, y de su supervisión surge cada decisión y tratamiento que reciben las pacientes de este trabajo. Especial agradecimiento a las radiólogas Carmen Soto y Maite Hidalgo, y a la Patóloga Ana Jiménez, que han tenido participación directa, grandes profesionales que siempre han tendido la mano, aunque haya supuesto un esfuerzo añadido.

A nuestras enfermeras y auxiliares de consulta, y a nuestra secretaria, por su inestimable trabajo, que dotan a nuestra unidad de calor, cuidados, y cariño.

Al todo el personal de quirófano, desde los anestesiastas, enfermeras y auxiliares, hasta los celadores, por facilitarme el camino.

A Belén, Gloria y Rita, de Fimabis, por su inestimable ayuda.

A mi marido, Jose, maravilloso compañero de viaje, incansable, leal, vital, sólido, mi aliento .

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

A nuestros hijos, Álvaro y Daniel, que nos llenan cada día de alegría y motivación para seguir.

A mi madre, por su coraje y valentía, por su apoyo incondicional, y por ser el mejor ejemplo de cómo hay que mirar hacia adelante para andar el camino. Sin tí, nunca lo habría conseguido.

Y cómo no, a las pacientes, motor de este trabajo, sin cuyo consentimiento y confianza en nosotros este trabajo no tendría sentido.

A todos, gracias.

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

*A Jose David, y
a nuestros hijos Álvaro y Daniel.*

A mi madre, por su apoyo incondicional.

CONTENIDO

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	16
1.1. El cáncer de mama hoy	17
1.2. Factores de riesgo	17
1.3. Factores pronósticos	18
1.3.1. Edad	19
1.3.2. Factores patológicos	20
1.3.2.1. Estadío tumoral	20
1.3.2.1.1. Tamaño tumoral	22
1.3.2.1.2. Afectación ganglionar	22
1.3.2.1.2. Enfermedad metastásica	22
1.3.2.2. Histología tumoral	22
1.3.2.3. Grado histológico	23
1.3.2.4. Infiltración linfovascular	23
1.3.2.5. Índice linfoproliferativo	24
1.3.2.6. Marcadores tisulares	24
1.3.2.6.1. Receptores hormonales	24
1.3.2.6.2. Sobreexpresión HER2	24
1.3.2.7. Subtipos intrínsecos fenotípicos	25
1.3.2.7.1. Subtipos luminales	25
1.3.2.7.1.1. Luminal A	26
1.3.2.7.1.2. Luminal B	26
1.3.2.7.2. Subtipo HER 2+/ RE/RP-	26
1.3.2.7.3. Subtipo basal ó triple negativo	26

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

1.4. Diagnóstico precoz	27
1.5. El tratamiento conservador en el ca. mama	29
1.6. El ca. mama temprano	30
1.7. Controversias actuales en relación con la tumorectomía	31
1.7.1. Evolución del papel de la estética en el ca. mama	31
1.7.2. La Radioterapia: herramienta clave en el tratamiento conservador.	32
1.7.3. Recurrencia local y supervivencia	33
1.7.4. Reexéresis e importancia del margen positivo	34
1.7.4.1. Factores de riesgo de margen positivo	35
1.7.4.2. Espesor del margen quirúrgico	37
1.7.4.3. Estudio de los márgenes de resección	38
1.7.4.3.1. Valoración macroscópica	38
1.7.4.3.2. Ecografía intraoperatoria	39
1.7.4.3.3. Mamografía intraoperatoria de la pieza	39
1.7.4.3.4. Estudio anatomopatológico io	40
1.7.4.3.4.1. Corte por congelación (frozen section)	40
1.7.4.3.4.2. Impronta citológica (imprint cytology)	40
1.7.4.3.4.3. Biopsia del margen cavitario	41
1.8. Incorporación de técnicas mínimamente invasivas al tratamiento local del ca. mama	41
1.8.1. Crioablación	42
1.8.2. Terapia mediante láser intersticial	43
1.8.3. Otras técnicas ablativas	43

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

1.8.3.1. Ablación por microondas	43
1.8.3.2. Ablación por ultrasonidos	44
1.9. La ablación por radiofrecuencia	44
2. JUSTIFICACIÓN	48
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	50
4. OBJETIVOS	
4.1. Objetivo principal	53
4.2. Objetivo secundario	53
5. MATERIAL Y MÉTODOS	54
5.1. Diseño	55
5.2. Ámbito de estudio	55
5.3. Población de estudio	55
5.3.1. Criterios de inclusión	55
5.3.2. Criterios de exclusión	56
5.4. Tamaño de la muestra	56
5.5. Recogida de datos	57
5.6. Definición de variables	67
5.7. Descripción de la técnica quirúrgica	74
5.8. Análisis estadístico	79
5.9. Limitaciones del estudio	80
5.10. Aspectos éticos	80

6. RESULTADOS	81
6.1. Análisis descriptivo del grupo a estudio	82
6.1.1. Datos epidemiológicos	82
6.1.2. Datos clinico-radiológicos	82
6.1.3. Aspectos quirúrgicos	83
6.1.4. Datos anatomopatológicos e IHQ	85
6.1.5. Resultados tras la ablación	86
6.2. Análisis comparativo	90
6.2.1. Datos epidemiológicos y clínicos	90
6.2.2. Datos histopatológicos e IHQ	91
6.2.3. Análisis comparativo de los resultados	92
6.2.3.1. Reexéresis	92
6.2.3.2. Complicaciones	93
6.2.3.3. Resultados cosméticos	94
7. DISCUSIÓN	95
7.1. Técnica	96
7.1.1. Electrodo	96
7.1.2. Cierre de cavidad residual	98

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

7.2. Margen	98
7.2.1. Dimensiones	98
7.2.2. Enfermedad viable	99
7.2.3. Estudio histopatológico	100
7.3. Complicaciones	102
7.3.1. Seroma	103
7.3.2. Hematoma	103
7.3.3. Infección	103
7.3.4. Quemaduras	104
7.4. Resultados cosméticos	105
7.5. Reintervenciones	105
7.6. Tiempo y recursos humanos	106
7.7. Complicaciones tardías	107
7.8. Recurrencia local	108
8. CONCLUSIONES	109
9. BIBLIOGRAFÍA	111

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL CÁNCER DE MAMA HOY

El cáncer de mama (ca. mama) concierne en España a 1 de cada 9 mujeres causando una mortalidad estandarizada de 18,6 por 100.000 mujeres al año. Actualmente en nuestro país se diagnostican 16.000 casos nuevos anuales, lo que supone casi el 30% de los tumores detectados entre las mujeres. Aunque la mortalidad por ca. mama ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en España en las mujeres¹.

Los progresos en este campo conciernen aspectos diagnósticos y terapéuticos.

Además, los avances en los estudios de la biología del tumor han mejorado la evaluación de los factores de riesgo y los factores pronósticos y permitido individualizar progresivamente el tratamiento en esta patología.

1.2. FACTORES DE RIESGO

Muchos de los denominados factores de riesgo se relacionan con los antecedentes reproductivos que modulan la exposición hormonal durante la vida. Entre dichos factores se encuentran la menarquia precoz, la menopausia tardía, el uso de terapia hormonal sustitutiva o la nuliparidad².

Danaei y colaboradores han calculado la contribución de diversos factores de riesgo modificables, exceptuando los factores reproductivos, a la carga global de ca. mama. Los autores concluyen que el 21% de todas las muertes por ca. mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, y la falta de actividad física³.

Otros factores asociados son la elevada densidad mamaria, el tabaco, ó la exposición a radiaciones ionizantes².

Por otro lado, existe un conocido riesgo asociado a historia familiar de ca. de mama especialmente si concierne a familiares de primer grado en edad temprana⁴.

Dos genes fundamentales, el BCRA 1 y BCRA 2 han sido implicados en el cáncer de mama familiar, aunque suponen menos del 10% del total de los ca. mama⁵.

El futuro de la paciente portadora de ca. mama va a quedar condicionado:

- Por factores pronósticos , algunos de ellos inherentes a la biología del tumor y otros determinados por su evolución.
- Por un diagnóstico precoz.
- Por la estrategia terapéutica.

1.3. FACTORES PRONÓSTICOS

Por definición, un factor pronóstico es capaz de aportar información sobre los resultados clínicos en el momento del diagnóstico, independientemente del tratamiento⁶.

En la VI Conferencia de Consenso Internacional sobre el tratamiento primario del cáncer de mama celebrada en febrero de 1998 en St. Gallen, se definieron como factores pronósticos en el ca. mama el tamaño tumoral, la

afectación ganglionar, el estado de los receptores de estrógeno y progesterona, el grado histológico y la edad⁷.

La mayoría se han estudiado ampliamente, considerándose el tamaño tumoral y el estado y número de los ganglios axilares como las variables pronóstico más importantes. Por ello, la estadificación del ca. mama que incorpora ambos parámetros es en la actualidad, sin lugar a dudas, uno de los mejores indicadores del pronóstico.

Por otra parte, los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) constituyen una base para establecer tratamientos quimioendocrinos y predecir las futuras respuestas. A partir 1987 cobra progresiva importancia el estudio de la sobreexpresión del oncogén HER 2 no sólo por su valor pronóstico y predictivo sino también por constituir una determinante diana terapéutica^{8,9}.

Pasamos a enumerar los principales factores pronósticos en el ca.mama.

1.3.1. EDAD

El ca. mama en mujeres jóvenes está asociado a un peor pronóstico. Para aquellas pacientes diagnosticadas a una edad inferior a 35 años la supervivencia a 5 años será del 74,7% en comparación con el 88,3% de aquellas mujeres entre 35-69 años⁵. Generalmente tendrán una forma de presentación en un estadio más avanzado, presentarán receptores hormonales negativos y recibirán tratamientos más agresivos. Sin embargo, aún ajustando por estadiaje, características biológicas y tratamiento, la mortalidad de estas pacientes es mayor, indicando un comportamiento biológico más agresivo⁵.

1.3.2. FACTORES PATOLÓGICOS

1.3.2.1. ESTADÍO TUMORAL

El estadiaje tumoral busca agrupar a las pacientes con un pronóstico similar en función del tamaño tumoral, la afectación ganglionar y la presencia o no de metástasis. El mejor conocimiento de la biología del tumor ha propiciado modificaciones progresivas en esta agrupación pronóstica. Se ha impuesto la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) que fue actualizada en su 7ª edición, en el 2010¹⁰ (FIGURA 1).

FIGURA 1. Clasificación TNM 7ª Edición de la AJCC

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1*	N0	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Stage IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
Stage IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
Stage IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIC	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

Primary Tumor (T)

<p>TX Primary tumor cannot be assessed</p> <p>T0 No evidence of primary tumor</p> <p>Tis Carcinoma in situ</p> <p>Tis (DCIS) Ductal carcinoma in situ</p> <p>Tis (LCIS) Lobular carcinoma in situ</p> <p>Tis (Paget's) Paget's disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget's disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget's disease should still be noted.</p>	<p>T1 Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension</p> <p>T1mi Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension</p> <p>T1a Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension</p> <p>T1b Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension</p> <p>T1c Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension</p> <p>T2 Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension</p> <p>T3 Tumor > 50 mm in greatest dimension</p>	<p>T4 Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules) Note: Invasion of the dermis alone does not qualify as T4</p> <p>T4a Extension to the chest wall, not including only pectoralis muscle adherence/invasion</p> <p>T4b Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin, which do not meet the criteria for inflammatory carcinoma</p> <p>T4c Both T4a and T4b</p> <p>T4d Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")</p>
--	--	--

Regional Lymph Nodes (N)

CLINICAL

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed (for example, previously removed)
- N0** No regional lymph node metastases
- N1** Metastases to movable ipsilateral level I, II axillary lymph node(s)
- N2** Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph node metastases
- N2a** Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
- N2b** Metastases only in clinically detected* ipsilateral internal mammary nodes and in the absence of clinically evident level I, II axillary lymph node metastases
- N3** Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary lymph node(s) with clinically evident level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
- N3a** Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
- N3b** Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
- N3c** Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

PATHOLOGIC (PN)*

- pNX** Regional lymph nodes cannot be assessed (for example, previously removed, or not removed for pathologic study)
- pN0** No regional lymph node metastasis identified histologically
Note: Isolated tumor cell clusters (ITC) are defined as small clusters of cells not greater than 0.2 mm, or single tumor cells, or a cluster of fewer than 200 cells in a single histologic cross-section. ITCs may be detected by routine histology or by immunohistochemical (IHC) methods. Nodes containing only ITCs are excluded from the total positive node count for purposes of N classification but should be included in the total number of nodes evaluated.
- pN0(i-)** No regional lymph node metastases histologically, negative IHC
- pN0(i+)** Malignant cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm (detected by H&E or IHC including ITC)
- pN0(mol-)** No regional lymph node metastases histologically, negative molecular findings (RT-PCR)
- pN0(mol+)** Positive molecular findings (RT-PCR)**; but no regional lymph node metastases detected by histology or IHC
- pN1** Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or in internal mammary nodes with metastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected***
- pN1mi** Micrometastases (greater than 0.2 mm and/or more than 200 cells, but none greater than 2.0 mm)
- pN1a** Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis greater than 2.0 mm
- pN1b** Metastases in internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected****
- pN1c** Metastases in 1–3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected
- pN2** Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or in clinically detected**** internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
- pN2a** Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm)
- pN2b** Metastases in clinically detected**** internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
- pN3** Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or in clinically detected**** ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected***; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
- pN3a** Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit greater than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
- pN3b** Metastases in clinically detected**** ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastases or

Distant Metastases (M)

- M0** No clinical or radiographic evidence of distant metastases
- cM0(i+)** No clinical or radiographic evidence of distant metastases, but deposits of molecularly or microscopically detected tumor cells in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue that are no larger than 0.2 mm in a patient without symptoms or signs of metastases
- M1** Distant detectable metastases as determined by classic clinical and radiographic means and/or histologically proven larger than 0.2 mm

1.3.2.1.1. TAMAÑO TUMORAL

El tamaño tumoral es un factor pronóstico importante en el ca. mama. La tasa de supervivencia varía del 91% en tumores T1 hacia el 80% en tumores T2 y 63% en tumores T3¹¹.

El tamaño tumoral está relacionado con la afectación ganglionar, pero el valor pronóstico de ambos factores es independiente. En tumores triple negativos, que queda definido más adelante, la correlación con el tamaño tumoral y la afectación ganglionar es mucho más débil¹².

1.3.2.1.2. AFECTACIÓN GANGLIONAR

El estado axilar es un fuerte factor pronóstico en el ca. mama: en ausencia de enfermedad metastásica, la supervivencia a cinco años en mujeres sin afectación ganglionar respecto a aquellas con afectación, pasaría del el 96% en tumores N0 a 86% en tumores N1 hasta el 66% en tumores N2 ^{11,13}.

1.3.2.1.3. ENFERMEDAD METASTÁSICA

En caso de enfermedad metastásica (Estadío IV) la supervivencia a los 5 años llega a ser de 25% a 18% según las series¹⁴.

1.3.2.2. HISTOLOGÍA TUMORAL

El Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) es el subtipo más frecuente en el ca. mama, alcanzando un 70% del total de los tumores. El Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI) es el segundo en frecuencia y supone un 10% del total¹⁶.

El CLI tiene un comportamiento biológico distinto al CDI, con una menor incidencia de recurrencia en los cinco primeros años, pero presentando hasta un 54% más de probabilidad de recurrencia a partir del sexto¹⁷.

Otros subtipos tumorales menos frecuentes son el ca. tubular, ca. medular, ca. mucosecretor ó el ca. papilar, todos ellos asociados a un mejor pronóstico. Por el contrario, el ca. micropapilar ó el ca. metaplásico se asocian a un peor pronóstico¹⁶.

1.3.2.3. GRADO HISTOLÓGICO

El grado histológico ó grado de diferenciación tumoral queda definido por el número de formaciones tubulares, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica. Se clasifican en grados I, II y III, de tal modo que un mayor grado histológico queda asociado a un peor pronóstico. Esta clasificación constituye un factor pronóstico independiente. Sin embargo, The Breast Task Force de la American Joint Committee on Cancer no lo incluyó en la estadificación TNM tanto por la elevada variabilidad interobservador, como por el bajo valor pronóstico del grado II, que suele constituir una “combinación” biológica de los grados I y III¹⁸.

1.3.2.4. INVASIÓN LINFOVASCULAR

La infiltración linfovascular ha sido demostrada como un factor pronóstico independiente de recurrencia local y mortalidad, especialmente en tumores de alto grado¹⁹.

1.3.2.5. ÍNDICE PROLIFERATIVO

La base del crecimiento y diseminación de un tumor se encuentra en la capacidad de las células de dividirse y replicarse. El valor pronóstico y predictivo del índice de proliferación tumoral en ca. mama ha sido evaluado en algunos estudios, aún así, las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) no lo incluyen la lista de parámetros biológicos de rutina en la decisión del tratamiento complementario. Sin embargo, en el último consenso de St Gallen²⁰, los expertos recomiendan añadir a los parámetros tradicionales, el análisis de marcadores de proliferación (como Ki67 o el índice mitótico) para la decisión del tratamiento complementario.

1.3.2.6. MARCADORES TISULARES

1.3.2.6.1. RECEPTORES HORMONALES

Desde hace más de 30 años, es sabido que en el ca. mama el receptor de progesterona (RP), al igual que el receptor de estrógeno (RE), es un factor de pronóstico y un marcador de respuesta al tratamiento hormonal^{21,22}.

Los tumores RE+/RP+ se han relacionado con menores tasas de proliferación celular, mejor grado de diferenciación histológica, menor tamaño tumoral, buena respuesta al tratamiento hormonal y pronóstico favorable^{23,24}.

1.3.2.6.2. SOBREENPRESIÓN HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR-2 RECEPTOR (HER 2)

En el ca. mama varios trabajos han puesto de manifiesto que la activación del oncogén HER 2 (amplificación/sobreexpresión) se relaciona con el

inicio y progresión del tumor, altos grados histológicos, estadios clínicos avanzados (III y IV), estado y número de adenopatías axilares, un menor intervalo libre de enfermedad y supervivencia global y una falta de respuesta al tratamiento hormonal y citotóxico²⁵.

Los tumores HER2+ constituyen hasta un 30% de ca.mama, y la sobreexpresión del oncogen no sólo tiene valor pronóstico, sino que también permite predecir la respuesta a distintos tratamientos, especialmente a agentes antiHer2, los cuales aumentan en un 40% la supervivencia en estos casos²⁶.

1.3.2.7. SUBTIPOS INTRÍNSECOS FENOTÍPICOS.

En el año 2000, Perou et al. definieron los distintos subtipos de ca. mama: Luminal A, Luminal B, Basal o triple negativo, y el HER- 2 positivo²⁷.

Los estudios de expresión genética en el ca. mama han revelado diferentes subtipos intrínsecos en función de agrupación de genes (clusters) que a su vez se correlacionan con receptores hormonales y con el HER 2. Estos subtipos intrínsecos concuerdan con los distintos fenotipos a los que conducen²⁸.

1.3.2.7.1. SUBTIPOS LUMINALES

Son el subtipo más frecuente de ca. mama, se llaman así por presentar un patrón de expresión génica que recuerda el componente epitelial luminal de la mama. Dentro de los tumores luminales distinguimos entre Luminal A y B, presentando diferencias notables.

1.3.2.7.1.1. LUMINAL A

Los tumores Luminal A representan el 40% de todos los ca. mama²⁹. Presentan alta expresión de genes reguladores de RE, baja expresión de HER-2, baja expresión de marcadores de proliferación incluyendo Ki67. Representan el fenotipo de mejor pronóstico.

1.3.2.7.1.2. LUMINAL B

Contrariamente, los tumores Luminal B suelen presentar niveles altos de marcadores de proliferación, mutaciones de p53, y menor expresión de RE y de los genes regulados por RE. Es el fenotipo Luminal menos frecuente (20%)³⁰.

1.3.2.7.2. SUBTIPO HER 2 POSITIVO - RE/RP NEGATIVO

Este subgrupo presenta elevada expresión de HER 2. Los tumores con HER 2 positivo pero con RE positivo no se incluyen en este grupo sino en el subgrupo Luminal B. Suelen ser tumores con alto grado de proliferación, siendo en el 75% de los casos de alto grado histológico. Este subtipo supone un 5-10% de los casos de ca. mama. En la era previa al tratamiento antiHER 2 se trataba de un subgrupo de peor pronóstico.

1.3.2.7.3. SUBTIPO BASAL O TRIPLE NEGATIVO

Se caracteriza por la baja expresión de los genes luminales en relación al receptor hormonal y HER 2 y alta expresión de los genes de proliferación. En pacientes con mutaciones de BRCA1 que desarrollan un ca. mama, en el 80% de ocasiones es fenotipo basal. Sin embargo, dentro de los ca. mama basales, muchos de ellos son esporádicos. Diferentes estudios han demostrado una relación entre el subtipo basal y los ca. mama desarrollados en la

premenopausia y con la raza negra. El subtipo basal se ha asociado a un peor pronóstico en diferentes series, mayor riesgo de recidiva local, menor riesgo de recidiva ósea, mayor riesgo de metástasis viscerales, y mayor riesgo de afectación cerebral³¹.

1.4. DIAGNÓSTICO PRECOZ

Otro aspecto de gran relevancia en el pronóstico de la paciente es el diagnóstico precoz, donde tanto el desarrollo del screening como la mejora en la resolución de la mamografía (mamógrafo digital, tomosíntesis) han contribuido a disminuir la prevalencia de los casos avanzados.

Un diagnóstico más precoz ha supuesto mejorar la curabilidad y el intervalo libre de enfermedad en esta patología. La mamografía fue empleada por primera vez en 1913 por Salomon para el estudio de la mama, y consolidada en 1962 por Egan, que describió el empleo de sólo dos proyecciones para su valoración y tras la realización de 2.522 mamografías pudo demostrar su eficacia para la diferenciación de tumores benignos de malignos, constituyendo desde entonces la prueba diagnóstica más importante en el cáncer de mama³².

Desde entonces, se han publicado múltiples estudios y ensayos existiendo actualmente una evidencia sólida que demuestra que el screening realizado mediante mamografía a mujeres entre los 50-70 años contribuye sustancialmente a una reducción de la mortalidad por cáncer de mama^{33,34,35}.

El modelo preconizado por The Cancer Intervention Surveillance Modeling Network (CISNET) en el que se inicia el programa de screening a los 40 años ha demostrado una reducción del 40% de la mortalidad por cáncer de mama.

mama ³⁶. CISNET además analizó distintos modelos para discernir la mamografía de la influencia de los nuevos tratamientos en el impacto en la supervivencia, concluyendo que efectivamente la reducción de la mortalidad observada en la población había que atribuirla a la suma de ambas estrategias.

En esta línea, un estudio Europeo multicéntrico analizó la reducción de mortalidad obtenida gracias al screening, que resultó disminuir en un 38% ³⁷.

Además de las cifras que conciernen la mortalidad, nos interesa recalcar cómo los programas de screening también se asocian a un diagnóstico más precoz. En un análisis realizado en el 2014 basado en los datos de la US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), Helvie et al. señalaron que se ha reducido en un 37% la incidencia de cáncer avanzado, contraponiéndose a un aumento de incidencia del ca. mama precoz³⁸. Así pues se confirmaría que la mamografía contribuye a un diagnóstico precoz del ca. mama con la consiguiente disminución de la prevalencia de los casos avanzados.

Este diagnóstico precoz del ca. de mama conducirá a su vez a mejores resultados oncológicos: de acuerdo con los datos de la SEER, la supervivencia a los 5 años en mujeres diagnosticadas de ca. mama es del 98,6% cuando es enfermedad localizada en la glándula, descendiendo al 84,9% en caso de afectación locorregional, y se reduce a un 25,9% en la enfermedad metastásica¹⁵.

Pero además, un diagnóstico precoz permite un tratamiento menos agresivo, con mejores resultados estéticos y con una disminución de los costes.

Así desde el punto de vista quirúrgico prevalece hoy la técnica de tumorectomía en la mama y el estudio del ganglio centinela en la axila, frente a las mastectomías tradicionales de Halsted (1913)³⁹ y la menos agresiva de Patey (1948)⁴⁰, y los vaciamientos ganglionares con sus secuelas.

La tumorectomía, estándar de la cirugía conservadora en el ca. mama, requerirá para la obtención de resultados similares a la mastectomía, la utilización de terapias complementarias.

1.5. EL TRATAMIENTO CONSERVADOR EN EL CA. MAMA

La cirugía conservadora del ca. mama fue iniciada por Williams, Murrey y Curwen en 1953⁴². El National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) es un estudio cuidadosamente diseñado, prospectivo y aleatorizado, iniciado en 1967 con 8 años de seguimiento, que supuso la consolidación de la cirugía conservadora como técnica estándar en el ca. mama precoz, al demostrar tasas de supervivencia global equivalentes a la mastectomía radical de Halsted y a la mastectomía radical modificada⁴³.

Es de destacar en este estudio que, asociada a radioterapia, la cirugía conservadora obtenía tasas de recurrencia local significativamente menores (10% vs 39% sin radioterapia)⁴³.

El empleo de la radioterapia comenzó a partir de 1875, y se aplicó de forma progresiva al ca. mama⁴¹. El desarrollo del acelerador lineal a finales de los 70 permitió la impresión de la mama asociada a sobreimpresión del

lecho tumoral, constituyendo a día de hoy una herramienta clave para el desarrollo del tratamiento quirúrgico conservador.

1.6. EL CA. MAMA TEMPRANO

Fruto de todos estos avances el abordaje multidisciplinar en el ca. mama se hace imperativo. Cirujanos, Radiólogos, Patólogos, Oncólogos Médicos y Oncólogos Radioterapeutas se unen para ofrecer el mejor tratamiento individualizado a cada paciente.

Aparece el concepto de ca. mama temprano, cuyo abordaje terapéutico y sus implicaciones pronósticas varían sustancialmente respecto al ca. mama avanzado.

Se define como ca. mama temprano aquel que queda confinado a la glándula mamaria y la axila, quedando también incluida en esta definición el carcinoma in situ⁶. Éstos son en su mayoría tumores menores de 5cm que normalmente van a permitir un tratamiento conservador.

Es en este grupo de pacientes con un pronóstico favorable y una mayor supervivencia libre de enfermedad, donde se van a desarrollar las técnicas mínimamente invasivas que permitan no sólo aportar un beneficio oncológico sino preservar la estética de la paciente, atendiendo de este modo a un aspecto importante de su esfera psicológica.

La tumorectomía tiende a hacerse a mínima, preservando el máximo parénquima mamario posible con lo que se pone en cuestión el tradicional margen de 1cm para considerar una cirugía oncológicamente correcta. Todo ello exigirá optimizar los conocimientos y la tecnología disponible para garantizar una tumorectomía libre de márgenes.

1.7. CONTROVERSIAS ACTUALES EN RELACIÓN CON LA TUMORECTOMÍA.

Los objetivos terapéuticos actuales en relación a la tumorectomía en el ca. mama, además de prevenir o tratar la enfermedad a distancia, conciernen el ámbito local en 4 vertientes principales:

- Re-exéresis en función de la afectación de margen.
- Recurrencia y su relación con la supervivencia.
- Radioterapia con selección individual en base a factores pronósticos.
- Estética ligada a técnica menos invasiva pero también a todos los puntos anteriores.

1.7.1. EVOLUCIÓN DEL PAPEL DE LA ESTÉTICA EN EL CA. MAMA

Culturalmente la mama es símbolo de feminidad y capacidad reproductiva⁴⁴; además, la mama también expresa erotismo, sensualidad y sexualidad⁴⁵. Esta concepción es valorada por las mujeres de manera significativa; por ello, ante las secuelas resultantes tras la cirugía sobre la mama, las consecuencias a nivel psicológico pueden repercutir de manera drástica en la imagen propia, y se ha comprobado que cuanto mayor deformidad y disfunción de la mama, mayor es la probabilidad de que desarrollen problemas psicológicos y sociales⁴⁶.

Fruto del esfuerzo en preservar la imagen corporal surge la cirugía oncológica⁴⁷, los procesos reconstructivos y la cirugía progresivamente

menos invasiva, evolucionando desde las mastectomías pasando por la cuadrantectomía hasta la tumorectomía a mínima a la que se tiende actualmente.

1.7.2. RADIOTERAPIA: HERRAMIENTA CLAVE EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR

La radioterapia es una herramienta clave del tratamiento conservador referida no sólo al tumor propiamente dicho sino a la totalidad de la mama, mejorando tanto el pronóstico como la recurrencia locorregional. Además ha adquirido un nuevo protagonismo en el control de la enfermedad a nivel axilar, permitiendo en casos seleccionados limitar su tratamiento a la extirpación del ganglio centinela, aún en caso de positividad del mismo⁴⁸.

El metaanálisis realizado por The Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) analizó datos de 42000 pacientes⁴⁹. Estudia los efectos de la radioterapia cuando se aplica sobre el lecho de la tumorectomía: en la mayoría de los ensayos revisados la radioterapia modifica favorablemente las tasas de recurrencia local.

Sin embargo existe una mortalidad asociada al uso de la radioterapia a partir de los cinco años, y disminuye sustancialmente sus efectos beneficiosos a partir de los 15 años. Dicha mortalidad viene condicionada por enfermedades provocadas por la propia radioterapia, entre las que destacan cardiopatías, aumento en la incidencia de neoplasia pulmonar, así como también de carcinoma en la mama contralateral.

Se pone de manifiesto por tanto, que si bien para el control local de la enfermedad en el ca. mama la radioterapia aporta un beneficio claro respec-

to a la disminución de la recurrencia locorregional y mejora la supervivencia en los 15 primeros años tras su aplicación, constituye una terapia agresiva no exenta de morbimortalidad.

1.7.3. RECURRENCIA LOCAL Y SUPERVIVENCIA

La recurrencia se asocia al menos en parte a persistencia de enfermedad por resección incompleta, es decir margen afecto no detectado o no tratado en la primera intervención.

Son múltiples los estudios que afirman hoy que no sólo la supervivencia libre de enfermedad, sino también la supervivencia global se ve afectada por la recurrencia local⁵⁰⁻⁵². Así, Meric et al. afirmaron tras un análisis retrospectivo de 1043 pacientes a las que se le realizó cirugía conservadora en estadíos I y II, que la recurrencia ipsilateral suponía un factor de riesgo independiente para la recurrencia sistémica, teniendo esto impacto en la supervivencia global⁵⁰.

Por tanto, el tratamiento conservador del ca. mama debe permitir un óptimo control local de la enfermedad: la recurrencia local debe ser considerada como un factor de mal pronóstico que debemos evitar siempre que sea posible.

Los factores que determinarán dicha recurrencia vienen dado, no sólo por las características del tumor - y por tanto no modificables en el momento del diagnóstico - (tamaño, afectación axilar, factores biológicos e histológicos...), sino también por factores ligados al tratamiento, como la extensión de la cirugía y el uso de radioterapia.

El meta-análisis ya mencionado EBCTCG⁴⁹ demostró una diferencia estadísticamente significativa tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de enfermedad a los 15 años si se obtenía un buen control local. Con una disminución del 10% de la recurrencia local a cinco años, la mortalidad por cáncer fue reducida en un 1,6% a los 5 años, un 3,7% a los 10 años, y un 4,9% a los 15 años.

Según este estudio, por cada 4 pacientes a los que se les evitara la recurrencia local a cinco años, habría una muerte menos por ca. mama a los 15 años. (A este respecto, parece ser que en la recurrencia local también se ven involucradas modificaciones biológicas del tumor, que implicaría que en el 25% de los casos, el tumor recidivado habría desarrollado una mayor capacidad metastatizante)⁴⁹.

Para dicho control local, el estado de los márgenes también es un factor clave. El metanálisis realizado por Singletary et al en 2002 mostró una clara mayor tasa de recurrencia local en pacientes con cirugía conservadora de mama que presentaban los márgenes afectados⁵².

1.7.4. REEXÉRESIS E IMPORTANCIA DEL MARGEN POSITIVO

La reexéresis es una técnica quirúrgica que implica una segunda intervención y que se practica para garantizar márgenes libres y así evitar enfermedad residual y recurrencia local.

Sin embargo, la reexéresis conlleva un mayor estrés para la paciente, mayores costos, y un eventual retraso de futuros tratamientos. Los aspectos que conciernen a dicha reexéresis vienen determinados tanto por los factores de riesgo de margen positivo (características tumorales), como por los crite-

rios oncológicos (espesor del margen quirúrgico) y por las técnicas empleadas intraoperatoriamente que buscan garantizar en un único acto una cirugía oncológica completa.

1.7.4.1. FACTORES DE RIESGO DE MARGEN POSITIVO

Existen múltiples estudios publicados en la última década que han permitido identificar algunos factores que predicen de manera independiente un mayor riesgo de presentar márgenes positivos. Pacientes jóvenes (<45-50 años), tumores multifocales, ausencia de diagnóstico preoperatorio de cáncer, microcalcificaciones en la mamografía, localización estereotáxica del tumor, presencia de componente in situ, histología lobulillar infiltrante y tumores triple negativo constituyen los factores más relevantes⁵⁴⁻⁵⁶.

En 2012 se presentaron los resultados de un trabajo con 305 pacientes de ca. mama no palpable intervenidas mediante cirugía conservadora⁵⁶. La presencia de componente intraductal, el alto grado tumoral, la enfermedad multifocal y la presencia de microcalcificaciones en la mamografía fueron presentados como factores de riesgo independientes para afectación de márgenes en pieza de resección.

Más recientemente, en el 2013, O’Fynn publica los resultados tras analizar 1593 pacientes diagnosticadas de ca. mama temprano e intervenidas mediante cirugía conservadora⁵⁷. Analiza los factores preoperatorios útiles para evaluar el riesgo de reintervenciones. Del total de pacientes intervenidas, un 31% requirieron una segunda cirugía. La presencia de microcalcificaciones, la histología lobulillar, o el grado II histológico fueron identificad-

so como factores de riesgo independientes tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

Asimismo existen múltiples estudios que buscan analizar aquellos factores de riesgo preoperatorios que pueden predecir la presencia de enfermedad residual en la reexcisión. Casi en la mitad de los casos no se identificará enfermedad residual en la pieza reseada, lo que significa que un alto porcentaje de pacientes no va a beneficiarse de esta segunda intervención.

Así, ya en 1995 se publicó el primer trabajo en el cual se analizó la presencia de tumor residual en pacientes intervenidas previamente de cirugía conservadora por ca. de mama⁵⁸. Tras revisar 420 pacientes de forma retrospectiva, de las cuales un 47% presentaron tumor residual en la pieza de reexcisión, definieron como factores de riesgo más significativos la presentación clínica (palpable vs no palpable: 3% vs 11%) y el estado axilar (afectada vs libre de tumor: 14% vs 7%)⁵⁸.

En 2001 Saarela et al⁵⁹, trata de correlacionar los hallazgos radiológicos con los resultados histopatológicos en 49 pacientes reintervenidas por márgenes positivos. La presencia de multifocalidad, el tamaño tumoral y la extensión de la tumorectomía se mostraban como factores independientes de márgenes afectos. Por otro lado, sólo la multifocalidad se relacionaba con la presencia de tumor residual en el análisis multivariante. La sensibilidad y especificidad de la presencia de márgenes positivos como factor predictor de tumor residual era de un 91% y un 58% respectivamente.

Otro estudio publicado en 2012 realiza una revisión de 369 pacientes a las que se realiza cirugía conservadora por ca. mama⁶⁰. Tras reintervenir un 30% por márgenes afectos, analizan los factores de riesgo para presentar

carcinoma invasivo en función del fenotipo. Así, en el 50% de los tumores triple negativo encuentran enfermedad tumoral residual, frente al 30% del resto de los subtipos, concluyendo que el fenotipo triple negativo constituye un factor independiente para la presencia de carcinoma infiltrante residual en estas reintervenciones.

1.7.4.2. ESPESOR DEL MARGEN QUIRÚRGICO

En 2007 se publicó un trabajo en el que analizó retrospectivamente la tasa de tumor residual en función del margen en 582 pacientes. Concluye que en aquellos casos con márgenes afectos, ya sea de forma multifocal ó unifocal se identificaba enfermedad residual en el 33% de las piezas de re-excisión, siendo obligado por tanto la reintervención. Por el contrario, los márgenes cercanos, ya sean definidos como $>2\text{mm}$, $1-2\text{ mm}$ ó $< 1\text{mm}$ tenía una tasa de enfermedad residual escasa (8-4%), no requiriendo en estos casos una nueva cirugía⁶³.

En una reciente Guía Consenso sobre el estado de los márgenes en el contexto de cirugía conservadora asociada a radioterapia en el cáncer de mama temprano, publicada en Mayo 2015⁶⁴ se afirma que si bien un adecuado margen no debe asociarse necesariamente a una mayor distancia respecto del tumor, es fundamental obtener márgenes negativos para un buen control local. En esta Guía, los márgenes negativos se definen como “no ink”, es decir la ausencia de contacto de la zona teñida con tinta china, tanto con el componente intraductal como con el componente infiltrante. Además se especifica que el espesor del margen deberá de considerarse de forma individualizada en caso de mayor riesgo de recurrencia local, esto es: mujer

joven, mayor tamaño tumoral, componente intraductal extenso ó afectación axilar.

1.7.4.3. ESTUDIO INTRAOPERATORIO DE LOS MÁRGENES DE RESECCIÓN

En la actualidad existen diversos enfoques para valorar la persistencia tumoral en el lecho. Unos se centran en la pieza de tumorectomía, mientras otros buscan estudiar el lecho tumoral.

El estudio de los márgenes en la pieza requiere un cuidadoso manejo del espécimen para evitar el deterioro de los bordes, así como la correcta orientación del mismo, no resultando siempre sencillo su interpretación. Así mismo, la manipulación de la pieza para su estudio radiológico puede artefactuar el verdadero estatus de los márgenes, conduciendo a errores.

1.7.4.3.1. VALORACIÓN MACROSCÓPICA DE LA PIEZA

Balch y cols⁶⁷ publicaron en 2005 los resultados de 254 pacientes a las que se les realizó el estudio macroscópico intraoperatorio de la pieza, observando que hasta en el 25% de los casos el análisis de la pieza de tumorectomía no refleja correctamente el estado de los márgenes. Los autores concluyeron que el estudio macroscópico intraoperatorio aislado no es técnica suficiente para valorar correctamente los márgenes.

La delimitación tumoral puede mejorarse con el empleo de tinta china tanto para su estudio macroscópico intraoperatorio como histológico posterior por el patólogo.

Muchos estudios consideran las nuevas técnicas de análisis de márgenes superiores a los resultados de la tinta china.

Parte de estas técnicas son realizadas por el radiólogo sobre la pieza de resección, bien mediante el uso de ecografía, bien de mamografía.

1.7.4.3.2. ECOGRAFIA INTRAOPERATORIA DE LA PIEZA.

A este respecto, un estudio del 2006 llevado a cabo en 25 piezas concluyó que el uso exclusivo de la ecografía intraoperatoria de la pieza de resección proporcionaba mejores resultados en la valoración de los márgenes que el de la mamografía⁶⁵. La ecografía sobreestimó el margen en el 58,9% de los casos mientras que la mamografía lo hizo en el 66,7%. De esta forma sus autores concluyen que si el margen tumoral medido mediante ecografía es dos veces el deseado (>4 mm), la tasa de márgenes libres supera el 90% de los casos. Este método de estudio intraoperatorio sin embargo obliga a realizar tumorectomías con margen amplio en contra de los criterios estéticos a los que se tienden actualmente.

1.7.4.3.3. MAMOGRAFIA INTRAOPERATORIA DE LA PIEZA

El control mamográfico de la pieza, en ausencia de cualquier otro método, ha demostrado su utilidad en pacientes con tumores no palpables, disminuyendo la tasa de reintervención del 31% al 20%⁶⁶.

1.7.4.3.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO INTRAOPERATORIO

1.7.4.3.4.1. CORTE POR CONGELACIÓN (FROZEN SECTION ANALYSIS)

El análisis mediante corte por congelación es un procedimiento cada vez más popular en la cirugía de mama. Requiere la realización de pequeños cortes en las zonas más representativas, posteriormente el tejido se impregna de una resina y se congela a una temperatura de -30°C a -50°C durante unos 3-4 minutos. Finalmente, con un microtomo se obtienen cortes de 4-6 micras que pueden ser analizadas al microscopio. Todo el proceso dura unos 30 minutos. Presenta una sensibilidad y especificidad de entre el 65-78% y 98-100% respectivamente⁶⁸. Pese a permitir diagnóstico intraoperatorio con bastante exactitud, puede dificultar el análisis histológico definitivo y no es fiable tanto en tumores <10 mm como en carcinoma ductal in situ.

1.7.4.3.4.2. IMPRONTA CITOLÓGICA (IMPRINT CITOLOGY)

La impronta citológica (también llamada touch-prep) es un método aceptado para los márgenes. El fundamento de esta técnica se encuentra en la capacidad de adhesión al vidrio de las células cancerosas, lo que no ocurre en el tejido adiposo ni el glandular. Es rápida, costo-efectiva, y presenta una sensibilidad y especificidad del 97 y 99% según algunos trabajos⁶⁹. No obstante, parece ser menos efectiva en los tumores lobulillares, presenta artefactos con el uso del electrobisturí y no permite evaluar la multifocalidad ni la distancia al margen.

1.7.4.3.4.3. BIOPSIA DEL MARGEN CAVITARIO

La biopsia rutinaria del margen cavitario resulta tentadora desde el punto de vista oncológico. Según algunos estudios, la infiltración de los márgenes de la cavidad parece correlacionarse mejor con la supervivencia que los de la pieza, de tal modo que el resultado de los márgenes de la pieza de resección podría ser obviado si se ha realizado estudio de los márgenes cavitarios⁷⁰. No obstante, este tratamiento no se corresponde con el objetivo de la cirugía conservadora.

Por tanto, actualmente es indiscutible que deben quedar márgenes libres para un correcto control local de la recurrencia, si bien sigue siendo controvertido cuál es el punto de corte para considerar libres dichos márgenes y la mejor manera de obtenerlos.

Pese a todos los esfuerzos, múltiples estudios muestran que se encuentran los márgenes afectados en el 20-40% de las pacientes lo que obliga a reintervenciones, con el consiguiente costo sanitario, retraso en inicio de eventuales tratamientos posteriores, y situación de estrés emocional para la paciente⁷¹.

Añadir herramientas terapéuticas que mejoren el diagnóstico y tratamiento de los márgenes sin duda modificaría el pronóstico del ca.mama.

1.8. INCORPORACIÓN DE TÉCNICAS MINIMAMENTE INVASIVAS AL TRATAMIENTO LOCAL DEL CA. MAMA

La tecnología actual abre nuevas perspectivas en el control local de la enfermedad, que buscan sustituir o complementar la tumorectomía. Entre

estas técnicas se encuentran el láser intersticial, la crioablación, la ablación por microondas y ultrasonidos, o la radiofrecuencia.

1.8.1. CRIOABLACIÓN

La crioablación es una técnica en el que se genera frío a través de un terminal por donde fluye gas argón, nitrógeno ó nitrógeno líquido produciendo un fenómeno de congelación local provocando por un lado destrucción directa de la membrana celular y por otro generando un ambiente hipertónico que conduce a edema celular y lisis secundaria.

La crioablación está aprobada por la FDA para la ablación de tumores. Generalmente son necesarias varias aplicaciones para obtener su eliminación, y el proceso de eliminación del nódulo puede tardar hasta 8-12 meses⁷². Su uso en el cáncer de mama, a través de diversos ensayos clínicos, tiene resultados controvertidos. En un ensayo de Pflleiderer et al⁷³ los cánceres con un diámetro no superior a los 16 mm fueron eliminados, mientras no se obtuvo la destrucción completa en aquellos tumores mayores de 12 mm. Sabel et al⁷⁴ comunicaron la crioablación de 27 cánceres con un tamaño medio de 12 mm, obteniendo la destrucción completa en 23 (en todos aquéllos menores de 10 mm, y en aquéllos que no presentaban componente lobulillar ó intraductal extenso).

A pesar de todo, la crioablación sigue sin ser eficaz en el tratamiento del CDIS, el carcinoma lobulillar y los grandes tumores.

No existen estudios que contemplen la crioablación tras tumorectomía para negativización de los márgenes.

1.8.2. TERAPIA MEDIANTE LÁSER INTERSTICIAL

Se han documentado pocos estudios sobre el uso de ablación mediante láser intersticial. Harries y cols⁷⁵ reportaron una serie de casos con 44 pacientes; Akimov y cols⁷⁶ otra serie de casos con 35 pacientes; Dowlatshahi⁷⁷ publicó la serie más larga de casos con 54 pacientes con tumores T1 tratados mediante láser intersticial aplicada de forma percutánea. En su conjunto, la ablación completa del tumor fue identificada en el 70% de los casos. La enfermedad residual fue atribuida a varios factores, incluidos insuficiente potencia, fallos técnicos como el mal funcionamiento del aparato, visualización subóptima de la ablación, y excesivo tamaño tumoral (>2cm). Entre las complicaciones se han descrito ruptura gaseosa del tumor, y quemaduras.

1.8.3. OTRAS TÉCNICAS ABLATIVAS

1.8.3.1. ABLACIÓN POR MICROONDAS

En la ablación por microondas la mama se sitúa entre dos compresores. Los microondas producen agitación iónica en las moléculas de agua y fricción por calor, conduciendo a la necrosis coagulativa de las células tumorales. Esta técnica ha mostrado escasos resultados en la actualidad, requiriendo tiempos de hasta 206 minutos para obtener unos porcentajes de necrosis tumoral objetivada en la tinción H-E muy variables (25%-95%)⁷⁸.

1.8.3.2. ABLACIÓN POR ULTRASONIDOS

La ablación por ultrasonidos es un procedimiento no invasivo en el que un traductor general ultrasonidos y penetra en tejido tumoral. La energía absorbida es convertida en calor que se propaga a través del tumor, alcanzando picos de temperatura de 55-90°C y resultando en la desnaturalización

proteica y la necrosis coagulativa en segundos. Se realiza guiado por RMN ó por ECO mamaria. Entre las complicaciones descritas se encuentran edema de la mama, dolor, y quemaduras en la piel⁷⁹.

1.9. LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA (ARF)

La ARF se ha introducido como herramienta terapéutica en 3 modalidades:

- En lugar de la cirugía.
- Antes de la cirugía.
- Como complemento a la cirugía.

La radiofrecuencia en el ca. mama fue publicado por primera vez en 1999, y desde entonces su uso se ha extendido progresivamente⁸⁰.

Consiste en la colocación de un electrodo en el tumor, que mediante un generador de alta frecuencia, produce una corriente alterna que provoca agitación iónica, con la consiguiente fricción y generación de calor. Cuando se alcanzan los 45-50°C, acontece la desnaturalización proteica y la necrosis coagulativa. Se debe evitar que la temperatura supere los 100°C, lo cual provocaría carbonización y vaporización. Diversos estudios muestran que dicha necrosis coagulativa ocurre de forma completa en el 86-100% de los pacientes. Permite un margen consistentemente negativo de 1cm de diámetro. Esta técnica se ha empleado en muchas ocasiones como tratamiento alternativo a la cirugía en tumores pequeños.

Fue en el 2006 cuando Klimberg et al. propusieron su uso como tratamiento adyuvante a la cirugía conservadora, empleando dicho electrodo de

forma intraoperatoria, con el objetivo de disminuir la necesidad de reexcisión de márgenes afectos⁸¹. En dicho ensayo se realizó tumorectomía seguida de radiofrecuencia a pacientes con tumores T1-T2 (n=41). De los 41 pacientes 21 presentaron márgenes inadecuados (es decir, <3mm), no practicándose la exéresis de márgenes en 20 de las 21 pacientes. La única indicación de reintervención correspondió a un carcinoma lobulillar. No hubo ningún caso de recidiva en lecho tumoral, presentándose dos casos de recidivas ipsilaterales (4,8%).

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA)⁸², dado su uso cada vez más extendido, ha realizado una revisión sistemática de la literatura disponible, que busca evaluar la eficacia y seguridad de la ablación con ARF en los tumores localizados.

De los 34 estudios validados por la AETSA concernientes un total de 751 pacientes tratadas por ca. mama mediante ARF, en solo 3 se ha realizado la ARF como tratamiento adyuvante a la tumorectomía, y uno de ellos de Rubio⁷¹, es una comunicación a congreso. Los 3 son ensayos clínicos en fase I-II⁸¹⁻⁸³.

Los protocolos de aplicación de la técnica son variables en las distintas series, tanto en lo concerniente a tipo de electrodo, intensidad y duración de la ARF.

En el único estudio de ARF que aleatoriza la técnica respecto a láser, de Klimberg en 2011⁸¹, sólo totalizaron 6 pacientes pues la ARF resultó muy superior en precisión y fiabilidad.

Por último, en el trabajo de Klimberg 2012⁸³, son 16 pacientes los tratados con tumorectomía seguida de ARF con un seguimiento de 24 horas.

En 7 pacientes los márgenes postARF fueron negativos, y en 8 se observó tumor residual pero no viable.

Las complicaciones ocasionadas por la técnica de ARF fueron escasas, limitándose a quemaduras en la piel, que en el total de 751 pacientes se produjeron en 25, es decir en el 3,3%.

Esta revisión de la AETSA, publicada en 2013⁸⁴, concluye que la radiofrecuencia se presenta como una técnica segura al no describirse efectos adversos graves asociados a ella, pero que no existe evidencia suficiente de momento para evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo.

Con posterioridad a esta revisión, Klimberg et al han presentado los resultados de un ensayo prospectivo, actualmente en fase II (ABLATE I), en el que 100 pacientes fueron sometidas a tumorectomía seguida de radiofrecuencia⁸⁵. Del total, 22 pacientes presentaron márgenes <2mm. A 7 pacientes se les realizó mastectomía por clara afectación de los márgenes. A las 15 pacientes restantes no se le realizó reexcisión, evitando una tasa de reintervención del 68% sobre las 22 pacientes con márgenes afectados ó cercanos (15% del total). Sólo 23 pacientes fueron sometidos a RT postoperatoria. Se realizó seguimiento durante una media de 68 meses, observando en las 77 pacientes que no recibieron radioterapia 2 recidivas de lecho tumoral, 2 recidivas ipsilaterales, 3 recidivas del trayecto del BAG, y una recidiva contralateral. El estudio concluye que la radiofrecuencia permite reducir el número de reexcisiones para tumores cercanos o focalmente afectados, y que puede ser una terapia adyuvante útil para sustituir la radioterapia en tumores de buen pronóstico.

Asimismo, I. Rubio en Marzo de 2014 publica los resultados de una serie de 20 pacientes sometidas a cirugía seguida de radiofrecuencia intraoperatoria⁷¹. Realiza biopsia de los márgenes tras radiofrecuencia para su estudio. En dichos márgenes obtiene un área de 5-10 mm de tejido desvitalizado. Un 26% de las pacientes presentaron márgenes cercanos (<2mm) en la pieza de tumorectomía, mostrando en el estudio de los márgenes la no afectación tumoral en los márgenes tratados con radiofrecuencia. 1 paciente presentaba tumor residual >1cm de la necrosis coagulativa. Se concluye que la ARF es una técnica reproducible, que permite disminuir la tasa de reexcisiones en pacientes con márgenes positivos o cercanos tras tumorectomía por ca. mama, permitiendo unos buenos resultados estéticos. Todos sus pacientes fueron sometidos a RT postoperatoria. En un seguimiento a 48 meses, no se identificaron recidivas. Los resultados estéticos obtenidos fueron valorados según la escala RTOG obteniendo un 79% de resultados buenos ó excelentes.

La radiofrecuencia se presenta por tanto como una herramienta potencialmente segura y eficaz en el control de los márgenes durante la cirugía conservadora del ca. mama, no existiendo sin embargo suficiente evidencia al respecto.

Existe actualmente un ensayo multicéntrico en EE UU que busca demostrar que el empleo de la radiofrecuencia tras la excisión de la pieza de tumorectomía permitiría, no sólo disminuir el número de reintervenciones, sino también evitar el uso de la radioterapia como herramienta para el control local de la enfermedad.

2. JUSTIFICACIÓN

La cirugía conservadora constituye a día de hoy el tratamiento estándar en el ca. mama. La recurrencia local debe evitarse en la medida de lo posible, en tanto en cuanto condiciona un mayor estrés para la paciente, la obligatoriedad de tratamientos más agresivos, y una disminución de la supervivencia. Para ello, la obtención de márgenes libres es un factor clave. Pese a todos los esfuerzos por obtener dichos márgenes libres en un único acto quirúrgico, sigue existiendo una alta tasa de reintervenciones para su obtención.

La ARF es un procedimiento aún en investigación sobre la que existen pocos datos relativos a los detalles de la técnica y su reproductibilidad, así como su eficacia en la obtención de márgenes libres y menos aún sobre persistencia de enfermedad, recurrencia local y repercusión sobre la supervivencia, para lo que se necesitaran estudios con amplios grupos de pacientes y tiempo de seguimiento.

Nosotros nos proponemos aportar datos relativos a la ARF, centrados en:

- Protocolo de la técnica de aplicación de la ARF.
- Utilidad de la ARF en la obtención de margen libre.
- Repercusión de la ARF sobre las complicaciones y el resultado estético.

Para ello estudiamos de forma prospectiva una serie de 14 pacientes tratados mediante ARF, comparada con una serie histórica de 40 pacientes tratados de forma convencional.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

La radiofrecuencia intraoperatoria en el ca. mama temprano es una herramienta segura y eficaz para obtener márgenes libres en la cirugía conservadora, y por tanto es una estrategia válida para disminuir las tasas de reintervenciones, con un resultado estético equiparable ó mejor al tratamiento convencional.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

- Evaluar la eficacia y la seguridad clínica de la ablación mediante radiofrecuencia intraoperatoria de los márgenes quirúrgicos en la cirugía conservadora del cáncer de mama y su impacto en la incidencia de reintervención posterior.

4.2. OBJETIVO SECUNDARIO:

- Analizar los resultados cosméticos tras la ablación por radiofrecuencia, comparativamente con los obtenidos tras el tratamiento estándar.

- Evaluar eficacia y seguridad del dispositivo tecnológico empleado (terminal de electrodo simple) en relación con las indicaciones y la localización de la lesión.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO

Estudio longitudinal de dos cohortes:

- Una cohorte prospectiva de pacientes a las que se realiza cirugía conservadora seguida de radiofrecuencia.
- Una cohorte histórica de pacientes a las que se realiza cirugía conservadora, pero no se les aplica radiofrecuencia.

5.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

El ámbito de estudio está definido por el área hospitalaria del Hospital Regional Universitario de Málaga con una población de referencia de 623. 301 habitantes distribuidas en los siguientes centros: Hospital General, Hospital Civil, Hospital Materno Infantil, Centro de alta resolución de especialidades.

5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes intervenidas en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Materno Infantil, de ca.mama que cumplan los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

5.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- o Edad >14 años.
- o Diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante de mama.
- o A las que se les indica cirugía conservadora.

- o Tamaño tumoral <4cm
- o Intervenidas en el periodo de tiempo Marzo 2014- Octubre 2015.

5.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- o Tumores <1cm piel
- o Tumores <1cm de planos profundos.
- o Tumores > 4cm.
- o Ca. mama tipo lobulillar infiltrante
- o Pacientes que hayan recibido neoadyuvancia previa a la cirugía conservadora.
- o Pacientes a las que se les indica mastectomía.

5.4.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Entre Marzo 2014 y Abril 2015 se intervinieron un total de 220 pacientes por ca. mama. De éstas, a 143 se les indicó cirugía conservadora. Para evitar el sesgo resultante de la variabilidad interquirujano, en el grupo control sólo se seleccionaron aquellas pacientes intervenidas por el mismo equipo quirúrgico que posteriormente realizaron la ARF, obteniendo un total de 40 pacientes. Durante ese mismo periodo, se inició la elaboración del documento y su tramitación para la valoración por el Comité de Ética del Hospital. Una vez aprobado el procedimiento, toda paciente candidata a ARF y que diese su consentimiento, fue incluida en el grupo a estudio reclutando

un total de 14 pacientes. El tratamiento axilar fue realizado según su estadi-
ficación regional con idénticos criterios en ambos grupos.

5.5. RECOGIDA DE DATOS

Previo al inicio del estudio, fue diseñado un proyecto con las caracte-
rísticas mencionadas en los apartados anteriores, siendo presentado al Comi-
té de Ética del Hospital, que dio su aprobación.

Todas las pacientes han sido valoradas en la Consulta de Patología
Mamaria del HMI, por equipo médico especializado. Las pacientes fueron
remitidas a dicha consulta, bien a través del Servicio de Radiodiagnóstico
tras identificar y estudiar imagen sospechosa durante la realización de ma-
mografía, o bien a través de su médico de Atención Primaria que tras deter-
minada sintomatología las derivan a nuestra consulta para valoración. Me-
nos frecuentemente fueron remitidas desde otros Servicios o Centros Hospi-
tarios.

Las pruebas diagnósticas fueron realizadas siempre antes de la inter-
vención quirúrgica. Los estudios solicitados fueron los siguientes:

- Mamografía bilateral en todos los casos.
- Ecografía (ECO) bilateral en todos los casos.
- Resonancia magnética nuclear (RMN) mamaria bilateral a criterio
de los Radiólogos del Centro, cuando se consideraba pertinente
para descartar multicentricidad, multifocalidad, o definir mejor las
características del tumor.

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

- Biopsia con aguja gruesa (BAG) de nódulos sospechosos, bien identificados por Mamografía ó Eco mamaria, bien tras la realización de la RMN.
- Estudio anatomopatológico de la biopsia del tumor, así como técnica de inmunohistoquímica para definir fenotipo en función de receptores estrogénicos, receptores progesterona, presencia ó ausencia de HER2 (empleando amplificación SISH si necesario) e índice proliferativo Ki67.
- ECO axilar en todos los casos.
- BAG de ganglios sospechosos.

Para la cohorte prospectiva, y una vez definido el tumor, se seleccionaron a todas aquellas pacientes que cumplían criterios de inclusión y que desearon recibir radiofrecuencia, previa entrega y explicación del consentimiento informado (*FIGURA 2*).

FIGURA 2: Consentimiento informado para la ablación por radiofrecuencia



UNIDAD DE PATOLOGÍA MAMARIA HMI MÁLAGA.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA ABLACIÓN TUMORAL POR RADIOFRECUENCIA

Este documento sirve para que usted, o quien le represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este documento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información.

1.- LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE

Es un tratamiento que se puede aplicar a pacientes que han sido diagnosticados de un tumor en la mama, y a los que se les puede realizar una tumorectomía, es decir, quitar una porción de la mama, o un segmento, conservando el resto de la glándula. Se aplica una energía en el lecho una vez ha sido extirpado el tumor, para terminar de quemar las células que allí pudiesen quedar.

CÓMO SE REALIZA

En primer lugar, debe extirparse el tumor. Posteriormente, se crea una cavidad con el tejido de alrededor, donde se introduce una sonda que es la responsable de producir la quemadura (ablación) al tejido de alrededor. En todo momento el procedimiento está controlado mediante ecografía. Todo el procedimiento se realiza mientras usted está dormida, por lo tanto no le resultará doloroso.

Una vez finalizado el procedimiento, se procede a la reconstrucción de la mama.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

Una vez se despierte, puede notar molestias en la zona intervenida, que puede estar relacionado tanto con el procedimiento quirúrgico como por la propia ablación.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Existen bastantes estudios que afirman que la ablación en la zona de la tumorectomía (donde se encontraba el tumor) permite eliminar posibles restos tumorales microscópicos, evitándole por tanto eventuales segundas intervenciones.

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

LOS MÁS FRECUENTES:

Puede producir un efecto llamado necrosis grasa, que es totalmente benigno e inofensivo, pero que deja una sensación de tumoración a nivel de la zona donde se ha aplicado la radiofrecuencia.

LOS MÁS GRAVES:

Suelen ser poco frecuentes:

- *Hematoma*
- *Infección*
- *Quemadura*
- *Dehiscencia de la sutura*

LOS DERIVADOS DE SU PROBLEMA DE SALUD

Pueden existir circunstancias que aumenten la frecuencia y gravedad de riesgos y complicaciones a causa de enfermedades que usted ya padece. Para ser valoradas debe usted informar a su médico de sus posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a modificar la forma de hacer la intervención, y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o vídeos. Sirven para documentar el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización, y siendo siempre preservada su identidad de forma confidencial.

2.- CONSENTIMIENTO INFORMADO

DATOS DEL PACIENTE Y SU REPRESENTANTE:

Apellidos y nombre del paciente:/DNI:

.....

Apellidos y nombre del/ de la representante legal:..... /DNI:

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

*PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O
CONSENTIMIENTO:*

Apellidos y Nombre

Fecha

Firma

CONSENTIMIENTO:

Yo, D/Dña..... manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno

Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

Málaga, De De 20....

El/La Paciente

El/La Representante Legal.

Todas las pacientes fueron valoradas y aprobadas por el Comité Multidisciplinario de Mama del Hospital, antes de la intervención, y tras la realización de la misma para el análisis de los resultados anatomopatológicos y plan terapéutico ulterior.

Fueron intervenidas siempre por el mismo equipo quirúrgico, realizándose tumorectomía y enviándose la pieza al Servicio de Anatomía Patológica para estudio intraoperatorio de los márgenes quirúrgicos sólo en el grupo control.

El tratamiento axilar consistió en la biopsia selectiva del ganglio centinela en caso de la no constatación de afectación axilar preoperatoria, entrando a formar parte del protocolo Z11⁴⁸ en aquellas pacientes con ca. mama temprano que posteriormente fuesen sometidas a radioterapia y, según el protocolo de nuestro hospital, que además presentaran positividad para los receptores hormonales. En caso de identificar preoperatoriamente afectación axilar, las pacientes fueron sometidas a linfadenectomía axilar con exéresis de al menos los niveles I y II de Berg.

Al grupo de estudio se le aplicó radiofrecuencia en el lecho quirúrgico. De los distintos sistemas de radiofrecuencia existentes, nosotros seleccionamos el terminal simple *Vivas 17 Gauges* (equipo de JJP Hospitalaria, *FIGURAS 3 Y 4*).

FIGURA 3 : Terminal de punta variable empleado en el estudio

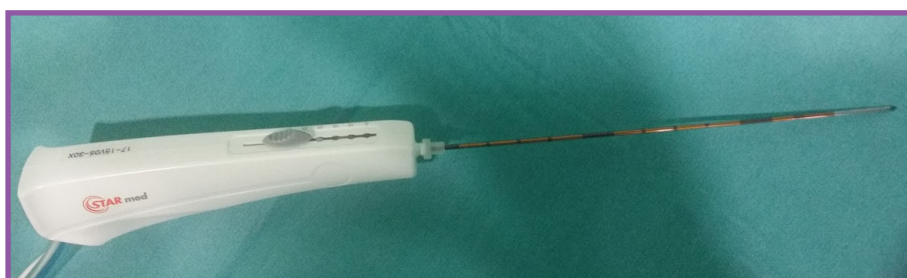
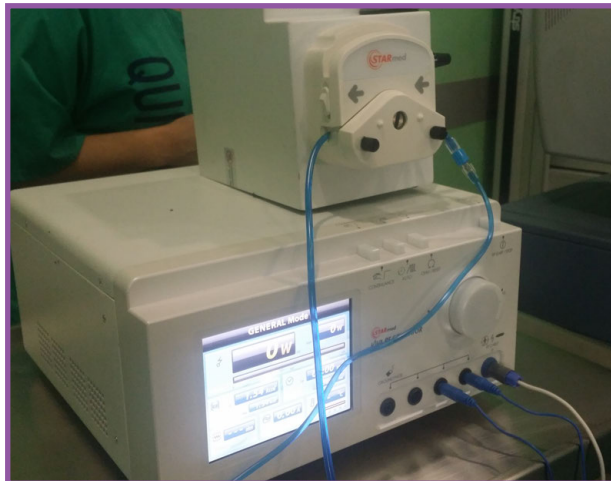


FIGURA 4 : Generador de corriente



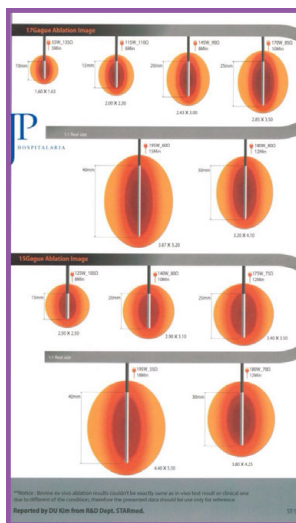
Se trata de un terminal monopolar, con un electrodo activo que se sitúa en la zona a tratar, y un electrodo de retorno que se sitúa a distancia, normalmente en las extremidades inferiores. Este terminal, con punta simple, permite la infusión de solución salina directamente en el tejido durante la realización del procedimiento, generando mayor volumen de lesión.

Optamos por este terminal por permitir un mejor control de la ablación que se desea realizar, así como una menor dispersión de la energía, más aún teniendo en cuenta que en este estudio se coloca el terminal en una cavidad virtual, lo que condiciona una mayor impedancia que en los tumores sólidos.

El empleo de dicho electrodo nos ha condicionado una adaptación de la técnica descrita, con modificaciones que se han ido realizando en función de nuestros hallazgos, con la finalidad de aumentar la eficacia de la técnica y disminuir las posibles complicaciones específicas. La punta activa trabaja a una temperatura media de 50°C, a una intensidad y durante un tiempo que se estiman en función de la de la punta activa seleccionada y del área de

ablación que deseamos. Para esta baremación se han empleado las tablas facilitadas por el propio equipo (*FIGURA 5*).

FIGURA 5. Baremado de intensidad y tiempo en función de punta activa y zona de tratamiento.



Posteriormente se realizó exéresis de los seis márgenes quirúrgicos (anterior, posterior, externo, interno, superior, inferior) para estudio por Servicio de Anatomía Patológica de forma diferida mediante la técnica de tinción de Cloruro de Tetrazolio (TTC).

El TTC es una técnica de tinción que utiliza la reducción de sales de tetrazolio como indicador de la actividad respiratoria celular ya que son reducidas rápidamente por los sistemas de deshidrogenasas. Estas sales, al reducirse, se precipitan formando un complejo insoluble en agua de color rojo intenso. Se prepara una solución de 500cc de agua destilada a la que se añaden 3,94 gr de TRIZMA base + 10,64 gr de TRIZMA HCL + 5 gr de Cloruro de Tetrazolio. Dicha solución es conservada en la nevera a 4°C. Una vez recibida la muestra se procede a sumergirla en esta solución, donde debe

permanecer a 37°C durante una hora. En caso de persistencia de células tumorales, la muestra tornará a un color rojo vivo que es identificado macroscópicamente. En caso de duda macroscópica, se añade la técnica inmunohistoquímica mediante la citoqueratina 8/18 para confirmar viabilidad de las células tumorales. Posteriormente, se procede a la tinción con Hematoxilina-Eosina para su estudio convencional. Las piezas han sido siempre tratadas, estudiadas e informadas por el mismo equipo de patólogos.

En el postoperatorio se han registrado al menos dos visitas (al mes y a los 6 meses) y está contemplada una tercera al año, con reportaje fotográfico y registro del resultado estético según escala de puntuación de resultado estético de mama ERTOG (*FIGURA 6*).

FIGURA 6: SCORE ERTOG

SCORE DE RESULTADOS ESTÉTICOS (ERTOG)

- 1. EXCELENTE: Sin diferencias visibles entre ambas mamas*
- 2. BUENO: Mínimas diferencias en volumen, consistencia, pimentación de la piel y posición del CAP respecto a la mama contralateral*
- 3. MODERADO: Notables diferencias respecto a la mama contralateral pero sin deformidad*
- 4. ACEPTABLE: Diferencias significativas en cuanto a volumen y desviación respecto a mama contralateral.*
- 5. INACEPTABLE: Deformidad mamaria.*

En cada una de dichas visitas han sido registradas eventuales complicaciones derivadas del procedimiento (hematoma, infección, seroma, necrosis grasa, quemadura).

5.6. DEFINICIÓN DE VARIABLES:

TABLA 1: Variables epidemiológicas

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS	
EDAD	
SEXO	
FECHA NACIMIENTO	
ESTADO HORMONAL ^a	- Premenopáusica - Perimenopáusica - Postmenopáusica
STATUS PERFORMANCE ^b	- 0 - 1 - 2 - 3 - 4

- a) *Estado Hormonal*: Se clasifican en tres etapas en base a la menopausia. Según la OMS, la menopausia queda definida como fase de la vida de la mujer en que cesa la capacidad reproductiva. Se identifica al cabo de 12 meses de amenorrea sin otra causa patente patológica o psicológica. La menopausia sería por tanto la última menstruación controlada espontáneamente por los ovarios después de la cual no se producen más hemorragias. La perimenopausia delimita el período alrededor del año anterior a la menopausia, en el que las menstruaciones se hacen irregulares. La premenopausia es el periodo anterior a la menopausia. La postmenopausia es el periodo que sigue a la menopausia.

b) *Status Performance*: El status performance permite, a través de la objetivación del nivel de sintomatología y del grado de deambulación o postración, determinar niveles o magnitud de compromiso del estado general. El Status Performance permite desde el inicio clarificar el sentido o intensidad de manejo diagnóstico-terapéutico a implementar. En este trabajo se ha empleado la escala de la East Cooperative Oncology Group (ECOG) (FIGURA 7).

FIGURA 7: Escala ECOG

ETAPA O NIVEL	DESCRIPCIÓN
0	Asintomático y con actividad normal hogareña y laboral.
1	Síntomas de enfermedad, pero ambulatorio. Capaz de desarrollar actividades diarias.
2	Postrado o en reposo menos del 50% del tiempo. Sólo necesita asistencia ocasionalmente.
3	Postrado ó en reposos más del 50% del tiempo. Necesita cuidados parciales de la familia ó enfermería.
4	Postrado 100% del tiempo. Incapacidad total. Necesita cuidados totales de la familia.

TABLA 2: Variables clínicas

VARIABLES CLÍNICAS	
SUBLOCALIZACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - CSE - Retroareolar - CSI - CIE - CII - UCSUP - UCINF - UCEXT - UCINT
T CLÍNICO ^c	<ul style="list-style-type: none"> - T1a - T1b - T1c - T2 - T3 - T4

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

TAMAÑO MAMOGRAFIA /ECO MAMARIA	
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	- Sí - No
TAMAÑO RMN	
LESIONES ASOCIADAS EN RMN ^d	- Sí - Positiva - Negativa
N CLÍNICO ^c	- N0 - N1 - N2

c) *Estadío TNM*: Estadío TNM según la 7ª Edición AJCC (*FIGURA1*).

d) *Lesiones asociadas*: Definido como toda imagen en RMN que se traduce en lesión claramente identificada, bien por sus características radiológicas, bien tras la realización de second look ecográfico o la realización de BAG de dicha lesión. Será definida como lesión “positiva” si se confirma malignidad, y “negativa” si la biopsia realizada descarta malignidad.

TABLA 3: Variables quirúrgicas

VARIABLES QUIRÚRGICAS	
FECHA INTERVENCIÓN	
TIPO DE CIRUGÍA EN EL T	- Tumorectomía - Mastectomía
RADIOFRECUENCIA (ARF)	- Sí - No
TIEMPO DE ARF	
INTENSIDAD DE ARF	

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

ONCOPLASTIA ^(e)	- Sí - No
----------------------------	--------------

e) Oncoplastia: La cirugía oncoplástica de la mama es el término empleado para definir el abordaje quirúrgico oncológico de la mama, manteniendo en lo posible la integridad cosmética de ésta⁸⁶. En nuestra recogida de datos, la oncoplastia hace referencia exclusivamente a la necesidad de realización de incisiones y colgajos especiales con remodelación de la glándula posterior. En todos los casos se ha procurado un resultado estético óptimo, independientemente del empleo ó no de técnicas de oncoplastia.

TABLA 4: Tratamiento axilar

TRATAMIENTO AXILAR	
GANGLIO CENTINELA (GC)	- Sí - No
Z11	- Sí - No
NÚMERO (NÚM) DE GC EXTIRPADOS	
NÚM. DE GC POSITIVOS	
HISTOLOGÍA GANGLIOS	- No tumor - Micrometástasis - 1-2 Ganglios - >3 Ganglios
VACIAMIENTO AXILAR	- Sí - No
NÚM. GANGLIOS EXTIRPADOS	
NÚM. GANGLIOS POSITIVOS	
NÚM. TOTAL GANGLIOS EXTIRPADOS	
NÚM. TOTAL GANGLIOS POSITIVOS	
REBASA LA CÁPSULA	- Sí - No

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

TABLA 5: Variables anatomopatológicas referidas al tumor

DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS DEL TUMOR	
COMPONENTE IN SITU	- Sí - No
T PATOLÓGICO ^(c)	- pT1a - pT1b - pT1c - pT2 - pT3 - pT4
TAMAÑO TUMOR	
MARGEN MAYOR 2mm	- Sí - No
MARGEN MENOR 2mm	- Sí - No
MARGEN AFECTO	- SÍ - No
MARGEN MÁS PRÓXIMO	- Anterior - Posterior - Interno - Externo - Superior - Inferior
REEXÉRESIS	- SÍ - No
TIPO DE REEXÉRESIS	- Ampliación de un margen - Ampliación de más de un margen - Mastectomía
N PATOLÓGICO ^(c)	- pN1a - pN1b - pN2 - pN3
ESTADÍO PATOLÓGICO ^(c)	- Estadío I - Estadío IIA - Estadío IIB - Estadío IIIA - Estadío IIIB - Estadío IV

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

SUBTIPO HISTOLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> - Ca. ductal infiltrante - Ca. lobulillar infiltrante - Ca. mucosecretor - Ca. papilar - Ca. tubular - Ca. medular
GRADO HISTOLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> - Grado I - Grado II - Grado III
PERMEACIÓN VASCULAR	<ul style="list-style-type: none"> - Sí - No
PERMEACIÓN LINFÁTICA	<ul style="list-style-type: none"> - SÍ - No
INFILTRACIÓN NEURAL	<ul style="list-style-type: none"> - Sí - No
RECEPTOR ESTROGÉNICO	<ul style="list-style-type: none"> - Positivo - Negativo
RECEPTOR PROGESTERONA	<ul style="list-style-type: none"> - Positivo - Negativo
CERB-B2	<ul style="list-style-type: none"> - Positivo - Negativo
ÍNDICE PROLIFERATIVO	
FENOTIPO ^(f)	<ul style="list-style-type: none"> - Luminal A - Luminal B - Luminal B Her2 positivo - CerbB2 - Triple negatvio
COMPONENTE INTRADUCTAL EXTENSO ^(g)	<ul style="list-style-type: none"> - SÍ - No
MULTICENTRICIDAD ^(h)	<ul style="list-style-type: none"> - SÍ - No

c) *Estadío TNM*: Estadío TNM según la 7ª Edición AJCC (*FIGURA 1*).

f) *Fenotipo*: Definido por las características propias de las células cáncerosas, en función de la expresión de receptores, sobreexpresión del anticuerpo HER2, e índice proliferativo. Quedan pues clasificadas en Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2 positivo, HER2 positivo y triple negativo (*FIGURA 8*).

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

FIGURA 8: Clasificación del ca. mama según fenotipo

	LUMINALA	LUMINAL B	LUMINAL B HER2 +	HER2+	TRIPLE NEGATIVO
RE	+++	++	++	-	-
RP	+++	++	++	-	-
CerbB2	-	-	+	++	-
Ki67	Bajo (<15%)	Alto (>15%)	Alto	Alto	Alto

g) *Componente intraductal extenso*: Se refiere a un cáncer ductal infiltrante, con más de un 25% de componente intraductal en el tumor y focos del mismo fuera de él. Es un factor de alto riesgo de recidiva en el tratamiento conservador ⁶.

h) *Multicentricidad*: Definido como aquel tumor que presenta más de un foco en distintos cuadrantes, y no conectados por tejido.

TABLA 6: Variables del resultado clínico

RESULTADO CLÍNICO	
ESTÉTICA (ERTOG) ⁽ⁱ⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Excelente - Bueno - Moderado - Aceptable - Inaceptable
COMPLICACIONES ⁽ⁱ⁾	<ul style="list-style-type: none"> - No - Seroma - Hematoma - Infección - Quemadura - Necrosis grasa

i) *Estética (ERTOG)*: Ver FIGURA 6.

j) Complicaciones:

- *Seroma*⁶: Colección de líquido seroso en cavidad remanente tras tumorectomía que precisa drenaje por clínica de dolor ó tumoración.

- *Hematoma*: Colección de sangre en cavidad remanente tras tumorectomía que produce clínica de tumoración ó cambios de coloración en la piel.

- *Quemadura*: Lesión de piel ó mm. pectoral secundaria a la aplicación de ARF.

- *Necrosis grasa*: Destrucción de células adiposas con liberación de ácidos grasos, saponificación y reacción inflamatoria fibrosa frecuentemente con calcificación⁶. Se traduce clínicamente en tumoración redondeada y firme, no dolorosa, en región de la tumorectomía.

5.7. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

Todas las pacientes fueron intervenidas bajo anestesia general e intubación orotraqueal. La profilaxis antibiótica preparatoria administrada fue una dosis única cefalosporina de 3^a generación. La preparación del campo quirúrgico ha sido realizada en todos los casos con Clorhexidina, según la técnica descrita⁸⁵. En caso de tumores no palpables, se marcó el tumor preoperatoriamente mediante la colocación de guía metálica dirigida por estereoataxia ó ECO, ó marcando directamente la piel en aquellos tumores identificables por ECO, según los casos. En general se optó por una incisión arciforme, en región próxima al tumor, siempre teniendo en cuenta el aspecto estético. Tras la tumorectomía, hemostasia cuidadosa y lavado de

cavidad, se procedió al cierre glandular sin drenaje. Todas las intervenciones fueron realizadas por el mismo equipo quirúrgico.

Respecto al grupo intervención, la técnica de ARF ha sufrido modificaciones en el transcurso del estudio. El empleo de un electrodo simple con punta variable permite calcular la intensidad de ablación en función de la cavidad, ajustando intensidad y terminal en función del tamaño del tumor primario.

En 2 casos en los que el tamaño tumoral era mayor de 25 mm y por tanto la cavidad residual también, se optó por aplicar el terminal (electrodo simple), directamente sobre cada margen, obteniendo una ablación completa de los mismos, procediendo a su exéresis posterior. En estos casos, y dado que la ablación es visible de forma macroscópica, sólo fue necesario aplicar el terminal en 4 márgenes, puesto que los otros dos fueron tratados por contigüidad.

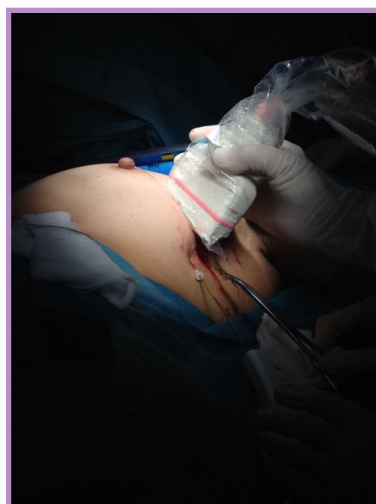
En los dos primeros casos de la serie se confeccionó la bolsa de tabaco tras la tumorectomía, dejando la piel abierta y colocando el electrodo bajo visión directa (*FIGURA 9*).



FIGURA 9. Ablación tras tumorectomía sin cierre de la piel.

Esto permitía una correcta ablación, pero con mala visualización de la imagen en la ECO, debido al paso del aire a través de la cavidad que condicionaba mala transmisión sónica. En el resto de los casos, cuando se procedió a la confección de la bolsa de tabaco, se realizó el cierre de la piel con puntos sueltos de seda y colocación posterior del terminal de radiofrecuencia de forma percutánea guiada por ECO, permitiendo una óptima visualización de la ablación con el Doppler, y obteniendo buenos resultados macroscópicos.

Por tanto, la ECO i.o., es más eficaz en aquellos casos en los que la colocación del terminal de forma percutánea permite un cierre completo de la cavidad y una mejor visualización y control de los efectos de la ablación (*FIGURAS 10,11,12*).



FIGURAS 10 y 11: Cierre de piel tras tumorectomía. Colocación percutánea del terminal y control ecográfico intraoperatorio.

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

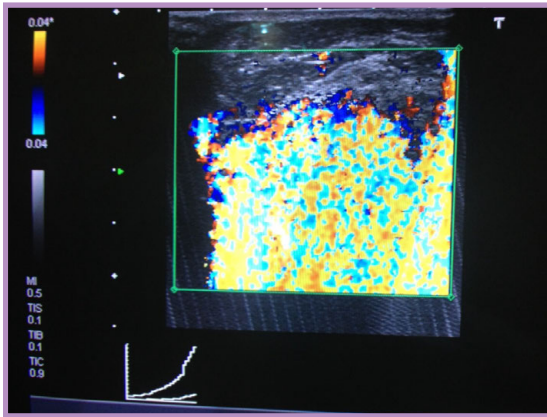


FIGURA 12: Imagen de Eco Doppler durante la ablación con radiofrecuencia.

Tras la ablación, se procedió a la apertura de la bolsa de tabaco en aquellos casos en los que se realizó, y a la exéresis de los márgenes para su envío para estudio diferido (*FIGURA 13*).

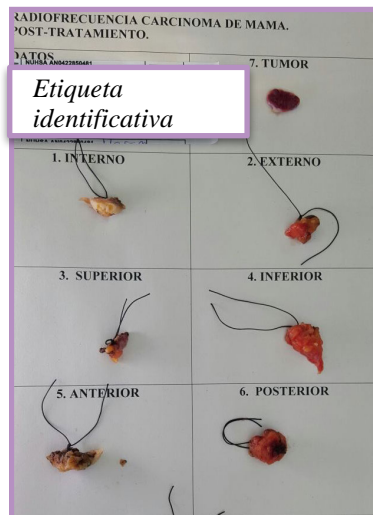
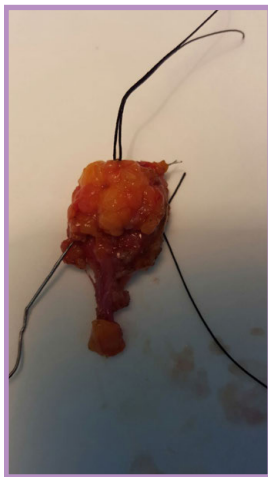


FIGURA 13. Resultados macroscópicos tras ablación por radiofrecuencia.

El envío de las muestras es realizado de forma inmediata a Anatomía Patológica, con botes independientes que se mandan en fresco, y cada una de las muestras (pieza de tumorectomía, y los márgenes anterior, posterior, externo, interno, superior e inferior) para su estudio (*FIGURAS 14 y 15*).

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

FIGURAS 14 Y 15. Pieza de tumorectomía tras su exéresis guiada por arpón.



En el grupo control, la pieza de tumorectomía se ha enviado en la mayoría de los casos al servicio de Anatomía Patológica para estudio intraoperatorio de los márgenes, procediendo sólo a la ampliación de aquel margen informado como afecto ó próximo. Habitualmente los tumores menores a 1 cm no son estudiados intraoperatoriamente, sobre todo si su exéresis ha sido guiada por arpón, por la dificultad de estudio de dichas piezas en fresco.

El estudio de la pieza se realiza mediante tinción de los márgenes, realizando estudio por congelación en aquellos casos en los que no se identifica con claridad la afectación tumoral del margen.

Como analgesia postoperatoria se pautó Pirazolona cada 8h, siendo todas las pacientes dadas de alta en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria (CMA).

5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Inicialmente se ha realizado un análisis estadístico descriptivo de las variables de estudio, los valores de las variables continuas se resumen en la tabla 1 donde se muestran sus correspondientes medias, o medianas según la distribución de la variable sea o no simétrica, rango de valores: máximo y mínimo. Las variables categóricas se presentaran en frecuencias absolutas y/o frecuencias relativas.

Para analizar las diferencias entre variables cuantitativas continuas en dos grupos independientes se aplicó la prueba T de Student para dos muestras independientes en el caso de que se pueda aceptar la condición de normalidad de las variables en cada uno de los grupos, lo cual se comprobará mediante el test de Shapiro-Wilk. En caso de que no se pueda aceptar la normalidad se aplicará la correspondiente prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Se considerará como variable dependiente LA TASA DE REINTERVENCIONES y como variables independientes las descritas en la tabla 1. Las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que se compararon o una tendencia ($p < 0,15$), junto a las variables que, por conocimientos teóricos o empíricos, se consideró que podrían estar relacionadas con la variable dependiente, se utilizaron para la construcción del modelo.

El programa estadístico empleado para todo ello ha sido el SPSS 15.0.

5.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Sesgo de selección: Seguimiento incompleto (lost follow-up).
- El observador conocedor de los casos ha podido influir en la valoración del resultado estético.

5.10. ASPECTOS ÉTICOS

- Para garantizar la confidencialidad de la información, todos los datos recogidos en este proyecto han sido registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre). Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se han tomado las siguientes medidas:
- Los datos que puedan identificar al participante se mantienen separados del resto de la información recogida de la base de datos así como de la historia clínica.
- Cada caso del estudio contará con un número de identificación que es el que figura en las bases de datos.
- El análisis de la información se ha realizado siempre de forma agregada y nunca individual.
- Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometen a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.

6. RESULTADOS

6.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO A ESTUDIO

6.1.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Todas las pacientes fueron mujeres. La edad media de la población fue de 55,28 años (rango 39-77).

Las pacientes postmenopausicas representaron el 71,4% de los casos, dato que concuerda con el hecho de que el ca. mama es predominante en mujeres mayores de 50 años. El status performance dominante fue 0.

(TABLA 7).

	<i>EDAD</i>	<i>ESTADO HORMONAL</i>	<i>STATUS PERFORMANCE</i>
RF 01	54	<i>perimenopausica</i>	0
RF02	52	<i>postmenopausica</i>	0
RF03	51	<i>postmenopausica</i>	0
RF04	57	<i>postmenopausica</i>	0
RF05	52	<i>postmenopausica</i>	0
RF06	39	<i>premenopausica</i>	0
RF07	48	<i>premenopausica</i>	0
RF08	58	<i>postmenopausica</i>	0
RF09	57	<i>postmenopausica</i>	0
RF10	54	<i>postmenopausica</i>	0
RF11	51	<i>perimenopausica</i>	0
RF12	59	<i>postmenopausica</i>	0
RF13	77	<i>postmenopausica</i>	1
RF14	65	<i>postmenopausica</i>	0

TABLA 7: Datos epidemiológicos población a estudio

6.1.2. DATOS CLÍNICO - RADIOLÓGICOS

Hubo un discreto predominio de la mama derecha (57,1%), y un único caso de ca. mama bilateral. La localización predominante fue el cua-

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

drante superoexterno (CSE), de acuerdo con los datos poblacionales generales, seguida de la retroareolar, cuadrante inferoexterno (CIE) y cuadrante superointerno (CSI). El tamaño medio del tumor fue de 14,43 mm. A todas las pacientes se les realizó RMN, sin identificarse ninguna lesión asociada en dicho grupo. Existió un caso de afectación axilar diagnosticado preoperatoriamente (TABLA 8).

	LOCALIZACIÓN	SUBLOCALIZACIÓN	TAMAÑO TUMORAL	Tclínico	Nclínico	RMN	LES. ASOCIADAS EN RMN
RF 01	MD	CSE	16	T1c	NO	sí	no
RF02	MI	CSE	29	T1c	NO	sí	no
RF03	BILAT (MI)	CSE	18	T2	N1	sí	no
RF04	MD	CIE	15	T1c	NO	sí	no
RF05	MD	CSE	21	T1c	NO	sí	negativa
RF06	MI	RETROAREOLAR	11	T1c	NO	sí	no
RF07	MD	CSE	18	T1c	NO	sí	no
RF08	MD	RETROAREOLAR	10	T1b	NO	sí	no
RF09	MI	CSE	16	T1c	NO	sí	no
RF10	MD	CSI	21	T1c	NO	sí	no
RF11	MI	CIE	28	T1c	NO	sí	no
RF12	MD	CSE	13	T1b	NO	sí	no
RF13	MD	CSI	15	T1c	NO	no	-
RF14	MI	CII	12	T1c	NO	sí	no

TABLA 8: Datos clínico-radiológicos de la población a estudio

6.1.3. ASPECTOS QUIRÚRGICOS

En todos los casos se realizó tumorectomía seguida de radiofrecuencia. La intensidad media fue de 115 kw (55-145kw; mediana agrupada 135), ajustando el terminal al volumen del tumor extirpado. La longitud media del terminal elegido era de 15mm (10-20mm).

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

El tiempo requerido para la ablación fue de media de 7 minutos, exceptuando aquellos casos en los que fue necesario la ablación margen a margen, en cuyo caso el tiempo medio de ablación ascendió a 18 minutos. En su conjunto, el tiempo medio fue de 8,50 min con un rango de 5 a 24 minutos (desviación típica 4, 83, mediana agrupada de 7,33).

Es de notar un menor efecto macroscópico de la ARF en las mamas grasas. Para la reconstrucción glandular, no se requirió cirugía oncoplástica completa en ninguno de los casos (TABLA 9).

	CIRUGÍA EN EL T	TIEMPO ARF	INTENSIDAD ARF	TERMINAL	ONCOPLASTIA
RF 01	Tumorectomía	8	140	10	No
RF02	Tumorectomía	24	145	20	No
RF03	Tumorectomía	12	115	20	No
RF04	Tumorectomía	6	115	20	No
RF05	Tumorectomía	8	145	20	No
RF06	Tumorectomía	5	55	15	No
RF07	Tumorectomía	8	145	20	No
RF08	Tumorectomía	5	55	10	No
RF09	Tumorectomía	6	115	15	No
RF10	Tumorectomía	8	145	20	No
RF11	Tumorectomía	8	145	20	No
RF12	Tumorectomía	5	55	10	No
RF13	Tumorectomía	8	145	20	No
RF14	Tumorectomía	8	130	15	No

TABLA 9. Aspectos técnicos de la radiofrecuencia

Desde el punto de vista regional, al caso de afectación axilar diagnosticado preoperatoriamente se sumó una paciente con metástasis en los tres ganglios centinelas extirpados, procediéndose a linfadenectomía axilar (LA) en ambas pacientes. En el resto el tratamiento quirúrgico axilar quedó reducido a la BSGC (TABLA 10).

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

	CIRUGÍA EN EL N	Nº GANGLIOS EXTIRPADOS	Nº GANGLIOS POSITIVOS	REBASA LA CÁPSULA
RF01	BSGC	1	0	-
RF02	BSGC	1	0	-
RF03	BSGC	1	0	-
RF04	LA	10	1	No
RF05	BSGC	3	0	-
RF06	BSGC	1	0	-
RF07	BSGC	1	0	-
RF08	BSGC	1	0	-
RF09	BSGC + LA	3 + 8	3	No
RF10	BSGC	2	0	-
RF11	BSGC	4	0	-
RF12	BSGC	3	0	-
RF13	BSGC	2	0	-
RF14	BSGC	1	0	-

TABLA 10: Aspectos quirúrgico-patológicos a nivel axilar del grupo a estudio

6.1.4. DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS

Respecto a los resultados anatomopatológicos, el tamaño tumoral medio fue de 16,14 mm (rango 9-25 mm). En el 55% de los casos el componente infiltrante se asoció a carcinoma intraductal, no especificándose ningún caso de componente intraductal extenso. La media de diferenciación tumoral fue Grado II, y el fenotipo predominante fue el luminal A (*TABLA II*).

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

	TAMAÑO	pTN M	TIPO	Grado	PERM. VASC	INF. NEURA L	PERM. LINFATIC A	RE ^a	RP ^b	HER2	Ki67	FENOTIPO
RF 01	14	I	CDI	II	no	no	no	+	+	-	25	luminal A
RF02	18	I	CDI	II	no	no	no	+	-	-	90	luminal B her2 -
RF03	18	I	CDI	III	si	no	si	+	+	-	5	luminal A
RF04	14	IIA	CDI	II	no	si	no	+	+	-	20	luminal A
RF05	25	IIA	CDI	II	no	no	no	+	+	-	20	luminal A
RF06	9	I	CDI	III	no	no	no	+	+	-	70	luminal A
RF07	21	IIA	CDI	III	si	no	no	-	-	-	95	Triple negativo
RF08	15	I	CDI	II	no	no	no	+	+	+	15	luminal B her2 +
RF09	11	IIA	CDI	I	no	no	no	+	+	-	10	luminal A
RF10	17	I	CDI	I	no	no	no	+	+	-	30	luminal A
RF11	22	IIA	CDI	III	no	no	no	+	+	-	70	luminal B her2 -
RF12	9	I	CDI	II	no	no	no	+	-	-	10	luminal A
RF13	18	I	CDI	II	no	no	no	+	+	-	15	luminal A
RF14	15	I	CDI	II	no	no	no	+	+	-	30	luminal B her2 -

- a) Receptores Estrógeno
b) Receptores Progesterona

TABLA 11: Datos anatomopatológicos del tumor

6.1.5. RESULTADOS TRAS LA ABLACIÓN

No se objetivaron complicaciones, los resultados de la anatomía patológica tanto en aquellos casos en los que la ablación se realizó margen a margen como en aquellos en los que el terminal se colocó de forma percutánea mostraron cambios atribuibles a radiofrecuencia.

Tres pacientes presentaron afectación de 1 margen en la pieza de tumorectomía, no evidenciándose restos tumorales viables en la ampliación, con cambios atribuibles a la radiofrecuencia, y sin afectación tumoral en el margen contralateral a la resección. En 6 pacientes el margen más próximo quedó a <2mm. No se describieron incidencias en el estudio anatomopatológico con la técnica de TTC.

No hubo que realizar reexéresis en 13 de las 14 pacientes: El caso en el que hubo que reintervenir, se trataba de una paciente con nódulo de 18 mm con microcalcificaciones asociadas en la mamografía preoperatoria, pero que se informaban como intranodulares, con BAG positivo para carcinoma ducal infiltrante. El procedimiento fue realizado según lo descrito previamente, enviando tanto la pieza como los márgenes a anatomía patológica para estudio diferido. Los resultados definitivos fueron informados como tejido mamario con carcinoma ducal infiltran grado II de 1,8cm que afecta al margen quirúrgico anterior en una extensión de 5mm. Margen anterior: Tejido mamario con cambios en los márgenes atribuibles a radiofrecuencia, sin evidencia de neoplasia. Sin embargo, en una mamografía de control realizada de forma precoz (*FIGURA 16*), se identificaron microcalcificaciones residuales en el margen anterior, que tras ser biopsiada se informaron como positivos para carcinoma ducal infiltrante.

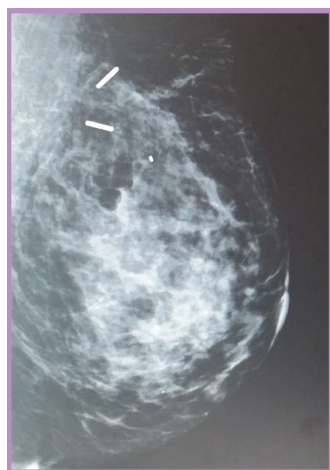


FIGURA 16. Imagen de microcalcificaciones residuales en mamografía de control.

Esta persistencia de la enfermedad pese a la negatividad de los márgenes en la anatomía patológica muy probablemente habla de una técnica correctamente realizada, que produjo ablación completa tumoral, sin restos identifi-

cables en la muestra, pero con afectación más allá del margen extirpado. La paciente fue reintervenida realizándose exéresis guiada por arpón sin incidencias.

La tasa de reintervenciones en el grupo a estudio ha sido por tanto del 11%.

No se ha producido ninguna complicación en relación con la técnica.

Se ha registrado una complicación postoperatoria, consistente en infección del sitio quirúrgico profunda, tratada favorablemente mediante drenaje y antibioterapia (*FIGURA 17*).



FIGURA.17. Infección de sitio quirúrgico en paciente intervenida.

Todas las pacientes fueron enviadas a radioterapia para completar el tratamiento. No se ha registrado ningún caso de recidiva hasta el momento.

Los resultados cosméticos inmediatos medidos mediante la escala ERTOG han sido de un 55% de resultados excelentes, un 36% de resultados buenos con discreta asimetría respecto a la mama contralateral, y un caso de resultado regular (la paciente que sufrió infección del sitio quirúrgico), que quedó retracción y desviación del pezón tras la resolución del cuadro. (*FIGURAS 18,19,20,21,22 y 23*)

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA



FIGURAS 18, 19, 20 Y 21. Resultado estético bueno tras la cirugía asociada a ARF



FIGURAS 22 y 23. Resultado estético excelente tras la cirugía asociada a ARF

6.2.- ANÁLISIS COMPARATIVO

6.2.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

En comparación con el grupo a estudio, el grupo control presentaba una edad media discretamente mayor, pero sin alcanzar la significación; en ambos grupos predominan las mujeres postmenopausicas con un buen status performance, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en estos ítems, lo que demuestra la homogeneidad de ambos grupos desde el punto de vista poblacional (*TABLA 12*).

		GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO	VALOR P
EDAD		61,97 (11,59)	55,28 (8,65)	p= 0,054
ESTADO HORMONAL	PREMENOPAUSICA (%)	17,5	14,3	p= 0,5
	PERIMENOPÁUSICA (%)	5	14,3	
	POSTMENOPÁUSICA (%)	77,5	71,4	
STATUS PERFORMANCE	0 (%)	82,5	92,85	p=0,81
	1 (%)	17,5	7,14	

TABLA 12. Datos poblacionales

La mama predominante en el grupo control fue la MD (52,5%), sin existir diferencias entre ambos grupos. Tampoco se identificaron diferencias significativas en cuanto a la sublocalización, lo que hubiese podido condicionar sesgo en cuanto a resultado estético (*TABLA 13*).

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

		GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO	VALOR P
SUBLOCALIZACIÓN (%)	CSE	16(40)	7(50)	p=0,87
	RETROAREOLAR	5(12,5)	2(14,3)	
	CSINT	4(10)	2(14,3)	
	CIINT	2(5)	1(7,1)	
	CIEXT	4(10)	2(14,3)	
	UCSUP	2(5)	0	
	UCINF	2(5)	0	
	UCINT	1(2,5)	0	
	UCEXT	4(10)	0	

TABLA 13. Sublocalización

Tampoco se identificaron diferencias respecto al tamaño tumoral clínico ni patológico, siendo la media tumoral de 15 mm en el caso del tamaño clínico, con un rango de 7-38mm, y 18,09 mm en el caso del tamaño patológico con un rango de 5-40mm (TABLA 14).

		GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO	P
TAMAÑO TUMORAL (%)	CLÍNICO	15,36	14,43	P=0,57
	PATOLÓGICO	18,78	16,14	p= 0,24

TABLA 14. Tamaño tumoral

6.2.2. DATOS HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS

Cuando comparamos el grupo control con el grupo a estudio, tampoco encontramos diferencias significativas en cuanto a estadiaje tumoral, ó fenotipo (TABLA 15).

ESTUDIO DE MÁRGENES TRAS TUMORECTOMÍA SEGUIDA DE RADIOFRECUENCIA
EN CIRUGÍA CONSERVADORA DEL CÁNCER DE MAMA

		GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO	VALOR P
pT(%)	pT1a	1(2,5)	0	p=0,5
	pT1b	4(19)	3(21,4)	
	pT1c	20(50)	8(57,1)	
	pT2	15(37,5)	3(21,4)	
pN(%)	pN1a	27(67,5)	12(85,7)	p=0,36
	pN1b	10(25)	2(14,3)	
	pN2	3(7,5)	0	
pTNM(%)	I	17(42,5)		p=0,28
	IIA	15(37,5)		
	IIB	2(5)	0	
	IIIA	6(15)	0	
FENOTIPO (%)	LUMINAL A	16(40)	9(64,3)	p=0,37
	LUMINAL B	19(47,5)	3(21,4)	
	LUMINAL B HER2+	3(7,5)	1(7,1)	
	HER2+	0	0	
	TRIPLE NEGATIVO	2(5)	1(7,1)	

TABLA 15: Aspectos anatómopatológicos e inmunohistoquímicos de la población

6.2.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS

6.2.3.1. REEXÉRESIS

En el grupo a estudio fue reintervenida la paciente descrita en el apartado 6.1.6.

En cuanto al grupo control, fueron reintervenidas 5 pacientes por afectación de márgenes, que supusieron el 12,5% del total: en cuatro de ellas se amplió el margen afecto, y realizándose mastectomía en la quinta paciente que presentaba tres márgenes afectados y poco tejido mamario remanente. En un caso se identificó resto tumoral en la ampliación, en un segundo caso se aislaron focos de carcinoma intraductal y en un tercer caso carcinoma lobulillar in situ. En los otros dos casos (40% de las reintervenciones) no se identificó neoplasia en la ampliación.

En 8 casos, el margen más próximo quedó a menos de 2 mm del tumor.

Si se comparan ambos grupos, encontramos una tendencia a menor tasa de reintervención en aquellas pacientes a las que se aplicó radiofrecuencia en comparación al grupo control, pero sin alcanzar la significación estadística, (TABLA 16).

		GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO	P
REEXÉRESIS (%)	NO	35(87,5)	13(92,9)	P=0,15
	SÍ	5(12,5)	1(7,1)	

TABLA 16. Análisis comparativo de la tasa de reintervenciones en ambos grupos

6.2.3.2. COMPLICACIONES

Los requerimientos de analgesia en el postoperatorio inmediato fueron los mismos en ambos grupos.

En el grupo control se han registrado dos casos de hematoma de la herida quirúrgica, resuelta de forma conservadora y una infección tardía de la herida, tratada mediante drenaje quirúrgico.

En el análisis estadístico no se han identificado diferencias respecto al grupo a estudio (TABLA 17).

		GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO	P
COMPLICACIONES	NO	37(92,5)	13(92,9)	P=0,37
	INFECCIÓN	1(2,5)	1(7,1)	
	HEMATOMA	2(5)	0	
	SEROMA	0	0	

TABLA 17. Análisis comparativo de las complicaciones

6.2.3.3. RESULTADOS COSMÉTICOS

Los resultados cosméticos del grupo control medidos mediante la escala ERTOG han sido de 50% de resultados excelentes, 37% de resultados buenos, cuatro pacientes con resultado estético regular, y un caso de resultado estético que consideramos como malo por requerir mastectomía (FIGURAS 24 y 25).



FIGURAS 24 y 25: Resultado cosmético de tumorectomía sin ARF

En el análisis estadístico tampoco se identificaron diferencias significativas en cuanto a los resultados cosméticos obtenidos (TABLA 18).

		GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO	P
RESULTADO COSMÉTICO	EXCELENTE	20(50)	12(85,,7)	P=0,79
	BUENA	15(37,5)	1(7,1)	
	REGULAR	4(10)	1(7,1)	
	MALA	1(2,5)	0	

TABLA 18. Análisis comparativo del resultado cosmético

7. DISCUSIÓN

El Objetivo del presente estudio es la valoración de una técnica novedosa en el tratamiento del ca. mama destinada a optimizar los resultados de la tumorectomía: con la ARF se obtendría un margen libre de enfermedad disminuyendo las probabilidades de enfermedad residual y por tanto de reintervenciones, sin incrementar el índice de complicaciones. Con ello se mejoraría además el pronóstico de la enfermedad.

Siendo la ARF una técnica de reciente aplicación a la cirugía de mama, quedan por aclarar múltiples aspectos concernientes a la técnica de ejecución, pero también indicaciones y protocolo de seguimiento de las pacientes.

A la luz de nuestros resultados pasaremos a analizar:

- La técnica y las modificaciones introducidas con nuestra experiencia.
- El valor del margen de resección obtenido.
- Las complicaciones ocasionadas y su relación con las ligadas a la tumorectomía simple.
- Las posibles ventajas adicionales que pudieran obtenerse con el uso de la ARF.

7.1. TÉCNICA

7.1.1. ELECTRODO

La técnica descrita en nuestro trabajo para la realización de la ARF es eficaz y fácilmente reproducible. La elección del terminal simple en la ablación ha dotado al procedimiento de una mayor versatilidad en su

aplicación.

El terminal *Vivas* tiene además punta variable lo que permite, con un único instrumento, decidir en función de la cavidad residual y del propio tejido mamario el área que se desea tratar. En los únicos estudios de Klimberg y Rubio en los que se aplica la ARF tras la cirugía, el tamaño tumoral es inferior a 30 mm, muy probablemente debido a que el área de ablación queda determinada por el tamaño del terminal.

Nosotros hemos comprobado que el uso de este terminal es técnicamente sencillo, reproducible y eficaz para tratar la cavidad residual margen a margen en casos de tumores grandes. Es más, aquellos tumores próximos a piel o a pectoral también podrían ser tratados con esta técnica, obviando el margen próximo a dichas estructuras, que serán extirpados como parte de la tumorectomía.

Por otro lado, el terminal en paraguas empleado por Rubio y Klimberg se encuentra en desuso para su aplicación en otros órganos, por dar lugar a un área de ablación mas imprecisa. Parece razonable extrapolar esta tendencia a la mama.

Múltiples estudios confirman que la ARF es efectiva a la hora de producir necrosis coagulativa de la zona tratada. La ablación completa del tumor se obtiene en términos generales, y considerando en su conjunto los estudios de ARF independientemente de si se realiza de forma alternativa a la cirugía ó tras la extirpación del tumor, en un 64-100% de los casos, siendo la ablación incompleta principalmente en los casos de carcinoma lobulillar. En base a estos datos, hemos excluido a las pacientes con dicho diagnóstico, obteniendo en todos los márgenes estudiados ablación del tejido sin tumor viable.

Por tanto, el electrodo empleado ha demostrado tener resultados similares a los obtenidos en otros trabajos, con la ventaja añadida de su versatilidad y su mayor precisión.

7.1.2. CIERRE DE LA CAVIDAD RESIDUAL

Contrariamente a las tendencias consistentes en dejar una cavidad remanente al objeto de evitar las deformaciones que pudieran provocar los puntos de sutura destinados a obliterarla, nosotros siempre procedemos a la reconstrucción glandular no sólo como prevención del hematoma sino para prevenir el hundimiento que se produce al aplicar la radioterapia en los casos de cáncer. La necrosis coagulativa secundaria a la aplicación de la ARF se traduce en un tejido de mayor induración, especialmente en mamas densas, que en ningún caso impide la aproximación y el cierre glandular, si bien es cierto que el tejido remanente tratado que permanece en la mama en nuestro estudio es escaso, ya que es extirpado en su mayoría para su análisis.

7.2. MARGEN

7.2.1. DIMENSIONES

A pesar de que en el grupo intervención más del 50% de los pacientes se obtuvieron márgenes inferiores a 2 mm, sólo en tres casos se detectaron restos tumorales, que demostraron ser no viables gracias a la técnica TTC.

En el metaanálisis de Morrow publicado en 2014 se insiste en que el aumento del margen para asegurar la negatividad del mismo no se asocia con una disminución de la recurrencia local. Es más, los márgenes

quirúrgicos negativos no garantizan la ausencia de cáncer residual en la mama. Estudios citológicos que utilizan biopsias seriadas del tejido mamario han demostrado que hay cáncer adicional en una proporción sustancial de mujeres a pesar de la resección quirúrgica adecuada. Así, es bien conocido que sólo el 37% de los tumores candidatos a cirugía conservadora no presentan multifocalidad, existiendo focos tumorales periféricos en el área peritumoral que van a permanecer en el lecho quirúrgico⁸⁸. Lo que predice un margen negativo es que el tumor residual es mínimo y que podrá ser potencialmente controlada con terapias adyuvantes.

La ARF aporta no sólo el tratamiento del margen identificado como afecto sino que abarca la totalidad del lecho tumoral que pudiesen albergar buena parte de estos focos tumorales residuales.

Tampoco hay que olvidar que la biología del tumor va a ser determinante en la recurrencia local: así, tumores hormonodependientes presentan clara menor incidencia de recurrencia respecto a los triples negativos. Aspectos como el componente intraductal ó el tipo lobulillar también determinará dicha recurrencia.

Todas estas consideraciones sugieren el interés futuro de la selección de pacientes para esta técnica en aras a la optimización de su uso.

7.2.2. ENFERMEDAD VIABLE

La valoración de la viabilidad tras la ARF de los eventuales restos de enfermedad en el margen es de gran importancia, pues permite predecir la persistencia de enfermedad en el lecho tumoral y por tanto riesgo de recurrencia local.

Los estudios de viabilidad han demostrado que se obtiene ablación completa en el 92% de los casos cuando se trata la ablación por ARF de tumores pequeños descendiendo según algunos hasta al 30% en tumores mayores de 2 cm. Esto apoya la indicación de ARF post-exéresis, dado que estaremos tratando un tejido cuyo eventual tumor residual será de escasa entidad.

Por otro lado, el estudio de Athanassiou et al. en 2009⁸⁹ que analizó el efecto del contenido graso en el tejido en la ablación por ARF encontró que los tumores con un contenido graso inferior al 12,5% fueron necrosados completamente mientras que los que tenían un contenido superior a 12,5%, presentaron necrosis incompleta. Aunque Maneti et al. en 2009⁹⁰ no halló estas diferencias, nuestra experiencia apoya los hallazgos de Athanassiou, evidenciándose macroscópicamente un claro mayor efecto de la ARF en las mamas de mayor densidad glandular, si bien en el estudio microscópico ésto no quedó explícitamente reflejado.

7.2.3. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

La ARF está basada en el principio de la destrucción tisular mediante calor dejando el tejido tratado “in situ”, ya sea como tratamiento en sí o con el objetivo de garantizar márgenes libres, tal como se propone en este estudio.

Por tanto, asegurar la eficiencia de la ARF requiere no solo confirmación mediante técnicas de imagen sino también de carácter histopatológico.

Desde la introducción de la terapia ARF sin embargo, han habido problemas para evaluar la muerte celular mediante técnicas histológicas tradicionales debido a la presencia de cambios transicionales que varían desde necrosis hasta la persistencia de células viables.

La evaluación histológica mediante la tinción con hematoxilina-eosina (HE) sólo demuestra un espectro de cambios desde necrosis hasta tejido normal no siendo siempre capaz de demostrar la viabilidad de las células tumorales.

Por este motivo se han explorado otros estudios histopatológicos tales como la NADH-diaforasa y el cloruro de tetrazolio (CTT).

Frente a la NADH- diaforasa como método de estudio de viabilidad celular, hemos optado por el estudio mediante la tinción con TTC.

La NADH-diaforasa es una técnica para la valoración de la actividad enzimática residual en el tumor tratado que se tiñe de azul cuando hay actividad. La precisión diagnóstica de la técnica se ha descrito con un 100% de sensibilidad y un 50% de especificidad. La complejidad de la técnica no obstante dificulta su utilización rutinaria, motivo por el que no fue empleado en nuestro estudio⁹¹.

Por el contrario, la tinción con TTC, también utilizada en el estudio de RUBIO, es fácilmente reproducible. La tinción obtenida, al ser una técnica de valoración macroscópica, generó dudas en lo relativo a los límites de la afectación margen en 2 ocasiones, motivo por el cual se completó el estudio con la técnica inmunohistoquímica (IHQ) citoqueratina 8/18.

La citoqueratina 8/18 es una queratina de filamento intermedio que aparece en el citoesqueleto intracitoplasmático del tejido epitelial. Ha

demostrado su eficacia como marcador de viabilidad dado que desaparece en una fase precoz de la apoptosis. La ausencia de expresión de la citokeratina 8/18 tras la ARF traduciría por tanto que estamos ante tumor no viable.

Esta citokeratina, sin embargo, no se encuentra presente en el 10-15% de los ca. mama. En un estudio de Motoyoshi en el 2010⁹⁰, en el que analiza su correlación con respecto a la NADH diaforasa, muestra que la citoqueratina no se negativiza en todos los casos en los que la NADH diaforasa demuestra muerte celular. El empleo de la citokeratina 8/18 debe emplearse por tanto como complemento a otras técnicas de estudio de la pieza.

El empleo de esta citoqueratina se empleó para la valoración inmunohistoquímica de aquellos márgenes dudosos, negativizándose sólo en uno de ellos.

Se hace imperativo por tanto en la ARF la implementación de criterios comunes para determinar la viabilidad celular tras la aplicación de esta técnica.

7.3. COMPLICACIONES

El conjunto de complicaciones representa alrededor de un 30%, cifra que pese a su importancia, en menos del 50% de los casos repercute sobre estancia hospitalaria o reingresos. En nuestra serie la tasa de complicaciones ha sido significativamente menor, afectando a un 10,5% de las pacientes, siendo todas ellas tratadas en régimen de CMA, sin incidir sobre la estancia hospitalaria. La infección del sitio quirúrgico, que afectó a una paciente del grupo a estudio y a 2 pacientes del grupo

control, sí puede afectar al resultado estético, teniendo por tanto esta importancia a la hora de maximizar medidas para su prevención.

7.3.1. SEROMA

Un cierto grado de acumulo líquido en virtud de la riqueza de la mama en tejido linfático junto a los bajos niveles de fibrinógeno y escasa actividad fibrinolítica es habitual y es rara vez tributario de punción y drenaje. La utilización del bisturí eléctrico contribuiría a este fenómeno pero el beneficio que ofrece respecto al control de la hemostasia aconseja su uso. La ARF podría tener un efecto similar. En nuestro estudio no se ha registrado ningún caso de seroma con repercusión clínica (traducido en necesidad de drenaje percutáneo de la misma por sintomatología consistente en dolor ó tumoración), en ninguno de los 2 grupos de pacientes.

7.3.2. HEMATOMA

El hematoma complicaría la cirugía mamaria en un 2 a 10 por ciento de los casos, y favorecido en el caso de tumorectomía en virtud de la cavidad remanente. Es de notar que frente a los 2 hematomas de la serie control, no hubo ninguno en los pacientes tratados mediante ARF, tal vez, al menos en parte, en virtud del efecto cauterizador de la ARF.

7.3.3. INFECCIÓN

Se registraron dos casos en la serie control, siendo en general una complicación rara en la cirugía mamaria. De las 14 pacientes del grupo

intervención 1 presentó signos de infección y hubo de ser tratada con antibióticos y drenaje de la herida.

La tasa global de infecciones en la cirugía mamaria se ha cifrado en un 3,8% según un metaanálisis concerniente 2.587 pacientes en 1993. Se han elaborado múltiples estudios tanto prospectivos aleatorios controlados como retrospectivos para valorar el papel preventivo de la antibioterapia en estos pacientes. Existen datos indicando que la profilaxis con cefalosporina disminuiría en un 40% la incidencia de estas infecciones. La comparación entre mastectomía y tumorectomía no ha revelado un mayor riesgo de infección de una frente a otra.

Las pacientes del presente estudio fueron tratadas con antibioterapia profiláctica preoperatoria en dosis única de acuerdo con las conclusiones del mencionado metaanálisis.

En esta línea, parece indiscutible el mantenimiento de una antibioterapia profiláctica frente a la posibilidad de sobreinfección de restos necróticos tras el tratamiento con RF sin ulterior exéresis de los márgenes.

7.3.4. QUEMADURA

No se ha producido ninguna quemadura durante la realización de la ARF. En otras modalidades de aplicación, se han producido quemaduras en un 3,3% del total de los procedimientos afectando a piel y músculo pectoral, cuando los tumores se encontraban próximo a estos tejidos, motivo por el que se ha considerado criterio de exclusión para su aplicación en trabajos posteriores. Los trabajos de Klimberg y Rubio, que también lo consideran criterio de exclusión, no describen ninguna

quemadura en sus resultados.

Nosotros, de acuerdo con lo publicado, también hemos excluido a aquellas pacientes cuyos tumores se encontraban próximos a piel o pared torácica, si bien pensamos que empleando el terminal descrito margen a margen, y obviando aquel próximo a plano anterior ó posterior, este riesgo no existe, pudiendo de este modo ampliar las pacientes candidatas al procedimiento.

7.4. RESULTADOS COSMÉTICOS

La mama es un órgano periférico de partes blandas, con lo que las complicaciones son generalmente menores y se resuelven en régimen ambulatorio. No obstante al ser un órgano de carácter sexual, las complicaciones que afecten el resultado estético final revisten gran importancia para la paciente, y por lo tanto han sido analizadas en nuestro estudio con ayuda de la escala de ERTOG. Los resultados estéticos han sido similares en ambos grupos, lo que era de esperar dado que en el presente estudio se resecaron los márgenes tratados por ARF.

Cabe esperar que en una siguiente etapa de nuestra investigación, una vez confirmada la eficacia de la técnica y la innecesaria resección de los márgenes tratados, mejoren aún más los resultados estéticos.

Se tendrá que confirmar asimismo que el permanencia “in situ” de los márgenes tratados por radioablación, no incrementa el riesgo de infección con sus consecuencias sobre la cosmesis.

7.5. REINTERVENCIONES.

Disminuir la tasa de reintervenciones es un objetivo primordial de la

técnica. En esta serie la única reintervención tuvo lugar en un caso en el que se obtuvo margen libre. En la serie control, hubo 5 pacientes con márgenes afectos y por tanto reintervenciones por márgenes afectos, frente a una en la serie tratada con ARF pues los restos hallados no eran viables. Si bien no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasas de reintervenciones en el grupo control respecto al grupo a estudio, esto probablemente es debido al escaso número de pacientes que han requerido dicha intervención. Por otro lado, la reintervención descrita en el grupo a estudio, no parece hablar de un fracaso de la técnica, puesto que la ablación aconteció en el margen extirpado de forma completa, si no más bien de presencia de multifocalidad en el contexto de un carcinoma ductal asociado a microcalcificaciones.

En los estudios de Rubio y Klimberg, hablan de márgenes inadecuados cuando el tumor queda a menos de 2mm. En nuestra serie no se ha indicado cirugía en este tipo de resultados, de acuerdo con la tendencia actual. El mencionando estudio de Morrow insiste en la no necesidad de reintervenir en caso de márgenes libres, pero también incide en la importancia de individualizar en función del caso, siendo su indicación cuestionable en aquellas pacientes con más riesgo de presentar recurrencia local, lo que apunta a una posible selección de pacientes a los que la aplicación de ARF resultaría más beneficioso. Éstas, además, suelen ser pacientes jóvenes, con mamas habitualmente más densas, y sabemos que los efectos de la ARF sobre esos tejidos será más consistente, aumentando por tanto la eficiencia de la técnica.

7.6. TIEMPO Y RECURSOS HUMANOS

En la medida en que con la RF puedan asegurarse la negatividad de los márgenes de resección, deja de ser necesaria la presencia del patólogo, con el consiguiente ahorro de recursos humanos, así como del alargamiento del tiempo operatorio que conlleva el estudio intraoperatorio de los márgenes de resección frente al de la técnica ARF. Efectivamente, el tiempo medio estimado para el análisis de una pieza de forma intraoperatoria en nuestro centro es de 30 minutos, mientras que de forma global, la aplicación de ARF ocupa de media 8,5 minutos en nuestra serie. Todo esto se traduce en un menor tiempo anestésico con el consiguiente beneficio de la paciente y potencial rendimiento de quirófano.

7.7. COMPLICACIONES TARDÍAS

Aunque el presente estudio se limita a analizar seguridad y eficacia de la técnica de ARF, se plantea como objetivo futuro el análisis del seguimiento de estas pacientes a medio y largo plazo. Sin embargo, puesto que se trata de un trabajo de validación de técnica, la mayor parte del tejido tratado ha sido extirpado con lo que el seguimiento no reflejará de forma fiel los efectos de la ARF.

La ARF se aplica ya en la mama en otras modalidades (previa a la tumorectomía o en sustitución de la tumorectomía) considerándose como técnica segura a medio plazo.

Por otra parte, se ha de tener en cuenta que la tumorectomía conlleva la necesidad de un tratamiento complementario mediante radioterapia, que a su vez sumara sus efectos indeseables y complicaciones a los de la

propia intervención quirúrgica.

7.8. RECURRENCIA LOCAL

La recurrencia local es un problema evolutivo en la enfermedad de gran trascendencia para la paciente independientemente de su influencia sobre el pronóstico final. Es conocido el impacto psicológico que la reaparición del cáncer ocasiona a la paciente, así como las consecuencias de los tratamientos a los que habrá de someterse, y la pérdida en el aspecto estético. Es de notar que la ARF actuará sobre todos los márgenes de la tumorectomía factor que puede modificar la eventual persistencia de la enfermedad, ofreciendo así un margen de seguridad adicional.

8. CONCLUSIONES

1.- La ARF ha demostrado en el grupo estudio una eficacia del 100% en relación con negatividad o no viabilidad de células tumorales en todos los márgenes extirpados.

2.- La utilización de la ARF contribuye a aumentar el margen quirúrgico oncológico de seguridad en cirugía conservadora del cáncer de mama, hecho de especial interés en subgrupos de mayor recurrencia local.

3.- La ARF ha demostrado ser una técnica segura con una tasa de complicaciones generales similares al tratamiento estándar, no existiendo en nuestra serie ninguna complicación específica atribuible a la técnica.

4.- La elección del terminal con electrodo simple nos permite mayor versatilidad, adaptando el procedimiento y técnica quirúrgica según el tamaño de la lesión para conseguir el efecto deseado.

5.- Asimismo, la utilización del terminal con electrodo simple nos permite ampliar indicaciones de la ARF ya que podemos incluir lesiones cercanas a piel y pectoral sin riesgo de quemaduras.

6.- La aplicación de radiofrecuencia en márgenes y su exéresis no ha afectado al resultado cosmético.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. *Ocon Hernández, O, Fernández Cabrera, MF, Pérez Vicente, S, Dávila Arias, Ferrer Aguirre M y Romero García LI. Supervivencia en cáncer de mama tras 10 años de seguimiento en las provincias de Granada y Almería. Revista Española de Salud Pública 2010; 84: 705-15.*
2. *Breast Cancer Epidemiology According to recognized breast cancer risk factors in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial cohort. Lacey JV, Kreimer AR, Buys SS, Marcus PM, Chang SC, Leitzmann MF et al. BMC Cancer 2009 17; 9:84.*
3. *Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. Lancet 2005 19;366:1784-93.*
4. *Kharazmi E, Forsty A, Sundquist K, Hemminki K. Survival in familial and non familial breast cancer by age and stage at diagnosis. Eur J Cancer 2015 Nov 26; 52:10-18.*
5. *Julian-Reynier. Genetic predisposition to breast and ovarian cancer: importance of test results. Med Sci (Paris) 2011; 27(6-7): 657-61.*
6. *Diccionario-SESPM. Tomado del Diccionario Ilustrado de Senología y Patología Mamaria. Autores: Juan Montero Ruiz y Miguel Prats Esteve. 1999. (Actualizada:22-12-2015. Citada: 02-01-2016). Disponible en: <http://www.sespm.es/pacientes/faq/glosario>.*

7. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1601-1608.
8. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, Anbazhagan R et al. Prognostic importance of c-erbB2 expression in breast cancer, International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1049-56.
9. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-26.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *The AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, USA: Springer; 2010.*
11. Carter CL, Allen C, Henso DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181.
12. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
13. Andersson Y, Frisell J, Sylvan, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010; 28:2868.

14. Newman LA. *Epidemiology of locally advanced breast cancer. Semin Radiat Oncol* 2009; 19:195.
15. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. *Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system of breast cancer. J Clin Oncol* 2002; 20:3628.
16. Li C, Uribe DJ, Daling JR. *Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. Br J Cancer* 2005; 93:1046.
17. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. *Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. J Clin Oncol* 2008; 26:3006.
18. Rakha EA, El-sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z et al. *Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol* 2008; 26:3153.
19. Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Krohman N, et al. *Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. J Natl Cancer Inst* 2009; 101:729.
20. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Pannel Members. *Thresholds for therapies: highlights of the Saint Gallen international expert consensus of the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol* 2009; 20: 1319-29.

21. Horwitz KB, Koseki Y, McGuire WL. Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer: role of estradiol and antiestrogen. *Endocrinology* 1978; 1742-51.
22. Crowe JP, Hubay CA, Pearson OH, Marshall JS, Rosenblatt J, Mansour EG et al. Estrogen receptor status as a prognostic indicator for stage I breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2: 171-76.
23. Thorpe SM, Rose C, Rasmussen BB, Mouridsen HT, Bayer T, Keiding N. Prognostic value of steroid hormone receptors: multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer. *Cancer Res*;1987; 47:1830-35.
24. Bernoux A, de Cremoux P, Lainé-Bidron C et al. Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive primary breast cancer: pathological characteristics and clinical outcome. Institut Curie Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49:219-25.
25. Stal O, Sullivan S, Sun XF, Nordenskjöld B. Simultaneous analysis of *CerbB2* expression and DNA content in breast cancer using flow cytometry. *Cytometry* 1994; 16:160-68.
26. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-26..
27. Perou CM, Serlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747-52.

28. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisier S, Johnsen H, Hastie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10869-74
29. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:660
30. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisier S, Johnsen H, Hastie T et al. Gene expression patterns of breast carcinoma distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10869-74.
31. Liedtke C, Mazouni Ch, Hess Kr, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to Neoadjuvant therapy and long term survival in patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275-81.
32. Egan JF, SaylorCB, Goodman MJ. A technique for localizing occult breast lesions. *CA Cancer J Clin* 1976;26: 32.
33. Min Yi, Kelly K, Hunt M. Optimizing Mammography Screenings Intervals. *JAMA* 2015; 314(15): 1635-36.
34. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and harms of breast cancer screening. A systematic Review. *JAMA* 2015; 314(15): 1615-34.
35. Berry DA, Cronin KA, Plevritis Sk, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *New Eng J Med* 2005; 353: 12-20.

36. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Breast cancer working group of The Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009; 15(10): 738-47.
37. Pultiti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koenig H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19:42-56.
38. Helvie MA, Chang JT, Hendrick RE, Banerjee M. Reduction in late-stage breast cancer incidence in the mammography era: implications for overdiagnosis of invasive cancer. *Cancer* 2014;120:2649–56.
39. Halsted WS. Developments in the skin grafting operation for cancer of the breast. *JAMA* 1913; 60:416.
40. Patey DH. A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943. *Br J Cancer* 1967; 21: 260-69.
41. Bland KI, Copeland EM. *The Breast: comprehensive management of benign and malignant diseases, vol 1. 13-15. 4th ed* 2009.
42. Williams IG, Murley RS, Curwen MP. Carcinoma of the female breast: conservative and radical surgery. *BMJ* 2:787-796, 1953.
43. Fisher B, Redmond C. Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11:7-13, 1992.
44. Suarez V. *Mastectomía, afrontamientos y autopercepción corporal. Cuba: Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana* 2004; pag 1-11.

45. *Martínez-Basurto AE, Lozano-Arrazola AL, Rodríguez L. Impacto psicológico del cáncer de mama y la mastectomía. Gaceta Mejicana de oncología 2014; 13:53-58.*
46. *Fernandez A. Alteraciones psicológicas asociada a los cambios en la apariencia física en pacientes oncológicas. Psicooncología 2004; 1:169-80.*
47. *Rainsbury RM. Surgery insight: oncoplastic breast-conserving reconstructions indications, benefits, choices and outcomes. Nat Clin Pract Oncol 2007;4:657-664.*
48. *Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. JAMA 2011;6:569-575.*
49. *Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. Lancet 2005 Dec 366(9503):2087-106.*
50. *Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease specific survival after breast-conserving therapy. Cancer 2003 Feb; 97(4): 926-3.*
51. *Punglia R, Morrow M, Winer EP, Harris JR: Local therapy and survival in breast cancer. N Engl J Med 2007; 356(23):2399-405.*

52. Singletary SE. *Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. Am J Surg. 2002 Nov;184(5):383-93.*
53. Smitt MC, Horst K. *Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14:1040-4.*
54. Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HL, McCready DR, et al. *The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. Breast J. 2006;12:331-7.*
55. Medina Fernandez FJ, Ayllón Terán MD, Lombardo Galera MS, Rioja Torres P, Bascuñana Estudillo G, Rufian Peña S. *Los márgenes de resección en la cirugía conservadora del cáncer de mama. Cir Esp 2013; 91(7): 404-41.*
56. Reedijk M, Hodgson N, Gohla G, Boylan C, Goldsmith CH, Foster G, et al. *A prospective study of tumor and technical factors associated with positive margins in breast-conservation therapy for nonpalpable malignancy. Am J Surg. 2012.*
57. O'Flynn EA, Currie RJ, Mohammed K, Allen SD, Michell MJ. *Pre-operative factors indicating risk of multiple operations versus a single operation in women undergoing surgery for screen detected breast cancer. Breast. 2012.*

58. *Jardines L, Fowble B, Schultz D, Mackie J, Buzby G, Torosian M, et al. Factors associated with a positive reexcision after excisional biopsy for invasive breast cancer. Surgery. 1995;118:803–9.*
59. *Saarela AO, Rissanen TJ, Lahteenmaki KM, Soini Y, Haukipuro K, Kaarela O, et al. Wire-guided excision of non- palpable breast cancer: Determinants and correlations between radiologic and histologic margins and residual disease in re-excisions. Breast. 2001;10:28–34.*
60. *Cellini C, Hollenbeck ST, Christos P, Martins D, Carson J, Kemper S, et al. Factors associated with residual breast cancer after re.excision for close or positive margins. Ann Surg Oncol 2004;11:915-20.*
61. *Sioshansi S, Ehdaivand S, Cramer C, Lomme MM, Price Ll, Wazer DE. Triple negative breast cancer is associated with a increased risk of residual invasive carcinoma after lumpectomy. Cancer 2012; 3893-98.*
62. *Sabel MS, Rogers K, Griffith K, Jagsi R, Klee CG, Diehl KA, et al. Residual disease after re-excision lumpectomy for close margins. J Surg Oncol. 2009;99:99–103.*
63. *Kotwall C, Ranson M, Stiles A, Hamann MS. Relationship between initial margin status for invasive breast cancer and residual carcinoma after re-excision. Am Surg. 2007;73: 337–43.*
64. *Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano A; Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. The 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. Arch Pathol Lab Med 2015;139:575-77.*

65. Tan KY, Tan SM, Chiang SH, Tan A, Chong CK, Tay Kh. *Breast specimen ultrasound and mammography in the prediction of tumour-free margins.* ANZ J Surg. 2006;76:1064–67.
66. Ciccarelli G, di Virgilio MR, Menna S, Garretti L, Ala A, Giani R, et al. *Radiography of the surgical specimen in early stage breast lesions: Diagnostic reliability in the analysis of the resection margins.* Radiol Med 2007;112:366–76.
67. Balch GC, Mithani SK, Simpson JF, et al. *Accuracy of intraoperative gross examination of surgical margin status in women undergoing partial mastectomy for breast malignancy.* Am Surg 2005;71: 22-28.
68. Noguchi M, Minami M, Earashi M, Taniya T, Miyazaki I, Mizukami Y, et al: *Pathologic assessment of surgical margins on frozen and permanent sections in breast conserving surgery.* Breast Cancer 1995;2:27-33.
69. Bakhshandeh M, Tutuncuoglu SO, Fischer G, Masood S. *Use of imprint cytology for assessment of surgical margins in lumpectomy specimens of breast cancer patients.* Diagn Cytopathol. 2007;35:656–59.
70. Chen K, Zeng Y, Jia H, Jia W, Yang H, Rao N, Song E, et al. *Clinical outcomes of breast-conserving surgery in patients using a modified method for cavity margin assessment.* Ann Surg Oncol 2012; 19:3386-94.
71. Rubio IT, Landolfi S, Molla M, Cortes J, Xercavins J. *Breast-Conservative Surgery Followed by Radiofrequency Ablation of Margins Decreases the Need for a Second Surgical Procedure for Close or Positive Margins.* Clin Breast Cancer 2014 Oct; 14(5): 346-51.

72. Bland KL, M; Gass J, Klimberg S. Radiofrecuencia,, crioablación y otras modalidades para la ablación del cáncer de mama. *Surg Clin N Am* 2007;87:539 – 50.
73. Pfleiderer SO, Freesmeyer MG, Marx C, Kühne-Heid R, Schneider A, Kaiser WA. Cryotherapy of breast cancer under ultrasound guidance: initial results and limitations. *Eur Radiol* 2002;12:3009-14.
74. Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology* 2009;58:1-11.
75. Harries SA, Amin Z, Smith ME, Lees WR, Cooke J, Cook MG, et al. Interstitial laser photocoagulation as a treatment for breast cancer. *Br J Surg* 1994; 81: 1617-19.
76. Akimov AB, Seregin VE, Rusanov KV, Tyurina EG, Glushko TA, Nevzorov VP, et al. YAG interstitial laser thermotherapy in the treatment of breast cancer. *Lasers Surg Med* 1998; 22: 257-67.
77. Dowlatsahshi K, Dieschbourg JJ, Bloom KJ. Laser therapy of breast cancer with 3-year follow up. *Breast J* 2004;10:240-43.
78. Gardner RA, Vargas HI, Block JB, Vogel CL, Fenn AJ, Kuehl GV, et al. Focused microwave phased array thermotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 326-32.
79. Furusawa H, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E, et al. The involving non surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound. *Breast Cancer* 2007; 14: 55-58.

80. Jeffrey SS, Birdwell RL, Ikeda DM, Daniel BL, Nowels KW, Dirbas FM, et al. Radiofrequency ablation of breast cancer: first report of an emerging technology. *Arch Surg* 1999; 134: 1064-68.
81. Klimberg VS, Bonetti C, Adkins L, Smith M, Siegel E, Zharov V, et al. Feasibility of percutaneous excision followed by ablation for local control in breast cancer. *Ann of Surg Oncol* 2001;18:3079-87.
82. Klimberg VS, Kepple J, Shafirstein G, Adkins L, Henry-Tilman R, Youssef E, et al. eRFA: excision followed by RFA-a new technique to improve local control in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1422-33.
83. Macey A, Feldman S, Vaz A, Durrant L, Seaton C, Klimberg VS. Radiofrequency ablation after breast lumpectomy added to extend intraoperative margins in the treatment of breast cancer (ABLATE): a single institution experience. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2618-19.
84. Ablación por radiofrecuencia de tumores de mama. Revisión Sistemática. *Informes de Evaluación de Tecnología Sanitarias AETSA 2012*. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales- JUNTA DE ANDALUCÍA.
85. Klimberg SV, Ochoa D, Henry-Tillman R, Hardee M, Bonetti C, Adkins LL, et al. Long-Term Results of Phase II Ablation After Breast Lumpectomy Added to Extend Intraoperative Margins (ABLATE I) Trial. *J Am Coll Surg*. 2014 Apr;218(4):741-9.
86. BAILDAM AD. Oncoplastic surgery of the breast. *Br J Surg* 2002; 89: 532-3.

87. *Klimberg VS. Atlas of breast surgical techniques. cap. 10; 115-122. 1ªEd, 2011.*
88. *Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-T2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer 1985; 56:979-90*
89. *Athanassiou E, Siotopoulou D, Vamvakopoulos N, Karasavvidou F, Tzovaras G, Tziastoudi E, et al. The fat content of small primary breast cancer interferes with radiofrequency-induced thermal ablation. Eur Surg Res 2009;42:54-58.*
90. *Manenti G, Bolacci F, Perretta T, Cossu E, Pistolese CA, Buonomo OC, et al. Small breast cancers: in vivo percutaneous US-guided radiofrequency ablation with dedicated Cool-Tip radiofrequency system. Radiology 2009; 251:339-46.*
91. *Motoyoshi A, Noguchi M, Erashi M, Zen Y, Fuji H. Histopathological and immunohistochemical evaluations of breast cancer treated with radiofrequency ablation. J Surg Oncol 2010; 102:385-91.*