

**AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y  
RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
TRATADAS CON CIRUGÍA CONSERVADORA**



upna

Universidad Pública de Navarra  
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

Ciencias de la Salud

**Doctorando:** *Andrea Goikoetxea Urdiain*

**Director:** *Pedro Armendáriz Rubio*

**Tutor:** *Gregorio Tiberio López*

ANDREA GOIKOETXEA URDIAIN

PAMPLONA, IRUÑA, 2020

El trabajo “afectación de los márgenes quirúrgicos y riesgo de recidiva local en pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora” ha sido elaborado por Andrea Goikoetxea Urdiain, bajo mi dirección, para aspirar al grado de Doctor.

Revisado el texto, estoy conforme para su presentación para ser juzgado.

Pamplona, 2020



Fdo. Dr. Pedro Armendáriz Rubio

Jefe de Unidad. Cirugía Mamaria.

Área Cirugía General

Complejo Hospitalario de Navarra



Fdo. Dr. Gregorio Tiberio López

Jefe de Sección de Medicina Interna

Complejo Hospitalario de Navarra



## AGRADECIMIENTOS

A Pedro, por su dedicación, paciencia y compromiso. Por enseñarme estadística, por su insistencia en el trabajo bien hecho y su constancia. Gracias por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo, por tu ilusión y apoyo en los momentos difíciles.

Al Dr. Tiberio, por su disponibilidad, por su apoyo, consejo y su supervisión.

A Arkaitz, estadístico colaborador de la Tesis Doctoral, por su asesoramiento en el procesamiento estadístico de los datos.

A todos mis compañeros del Complejo Hospitalario de Navarra, por todo su trabajo y por el apoyo recibido durante estos años. A todo el Servicio de Cirugía General, por vuestro esfuerzo, paciencia y por toda la enseñanza aportada durante mi residencia y el tiempo posterior. Un agradecimiento especial a los residentes de Cirugía, por su empeño y compromiso diario. A Inés, por sus ganas de superación y transmitirme el espíritu de crecimiento personal.

Al personal del Centro de Salud de Etxarri por abrirme sus puertas durante este largo tiempo.

A aita, ama y Julen, por su apoyo incondicional sin el que no hubiera podido alcanzar mis sueños.

A Mikel, por ser como es y hacer que mi vida sea plena. Por hacer que todo sea posible. Por darme a lo mejor de esta vida.

# ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS

FIGURAS Y TABLAS

RESUMEN

## 1. INTRODUCCIÓN

1.1 La cirugía conservadora como tratamiento estándar del cáncer de mama precoz

1.2 Importancia del margen afecto y de la reintervención quirúrgica

- Definición y tasa de margen afecto
- Factores de riesgo de margen afecto

Factores relacionados con la técnica de estudio del margen quirúrgico

1.3 Recurrencia local y supervivencia

- Factores de riesgo de recidiva local
- Relación entre recurrencia local y supervivencia en cáncer de mama precoz

1.4. Justificación y objetivos

- Justificación
- Objetivo principal
- Objetivos secundarios

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño

- Definición de cirugía conservadora y justificación del estudio
- Ámbito y duración
- Selección de pacientes
- Protocolo de estudio del margen intraoperatorio

2.2. Población de estudio

- Criterios de inclusión
- Criterios de exclusión
- Tumores bilaterales y multifocales
- Tamaño muestral

2.3. Fuente de información

2.4. Definición de variables

- Variables independientes
- Factores de confusión y variables modificadoras del efecto
- Variables estudio recurrencia

- 2.5. Manejo de los datos
- 2.6. Análisis de los datos
- 2.7. Control de calidad
- 2.8. Aspectos éticos y protección de datos
- 2.9. Financiación

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1. MUESTRA 1**

##### 3.1.1. Análisis descriptivo del grupo de estudio

##### 3.1.2. Factores de riesgo de márgenes afectos

3.1.2.1. Estudio comparativo de los grupos “margen libre” y “margen afecto”: Análisis bivariante

3.1.2.2. Estudio comparativo de los grupos “margen libre” y “margen afecto”: Análisis multivariante

##### 3.1.3. Factores de riesgo de recidiva local

3.1.3.1. Estudio comparativo de los grupos “recidiva local” y “sin recidiva local”: Análisis bivariante

3.1.3.2. Estudio comparativo de los grupos “recidiva local” y “sin recidiva local”: Análisis multivariante.

#### **3.2. MUESTRA 2**

##### 3.2.1. Impacto del protocolo de evaluación de márgenes intraoperatorio

3.2.1.1. Selección de pacientes

3.2.1.2. Análisis descriptivo del grupo de estudio

3.2.1.3. Resultados del análisis intraoperatorio de los márgenes

3.2.1.4. Análisis de la evaluación macroscópica como prueba diagnóstica de márgenes afectos.

##### 3.2.2. Factores de riesgo de márgenes afectos

3.2.2.1. Estudio comparativo de los grupos “margen libre” y “margen afecto” en el grupo de pacientes con carcinoma infiltrante: análisis bivariante

3.2.2.2. Estudio comparativo de los grupos “margen libre” y “margen afecto” en el grupo de pacientes con carcinoma infiltrante: análisis multivariante

##### 3.2.3. Factores de riesgo de recidiva local

3.2.3.1. Estudio comparativo de los grupos “recidiva local” y “sin recidiva local” en el grupo de pacientes con carcinoma infiltrante: análisis bivariante.

3.2.3.2. Estudio comparativo de los grupos “recidiva local” y “sin recidiva local” en el grupo de pacientes con carcinoma infiltrante: análisis multivariante

## **4. DISCUSIÓN**

### 4.1. Diseño del estudio

### 4.2. Análisis de la muestra 1

#### 4.2.1. Análisis de factores de riesgo de márgenes afectos:

4.2.1.1. Factores epidemiológicos

4.2.1.2. Factores diagnósticos

4.2.1.3. Factores de riesgo relacionados con el tumor

4.2.1.4. Otros factores

#### 4.2.2 Análisis de factores de riesgo de recidiva local:

4.2.2.1. Análisis de variables demográficas, clínicas y diagnósticas

4.2.2.2. Análisis de variables quirúrgicas

4.2.2.3. Variables histológicas e inmunohistoquímicas

4.2.2.4. Variables relacionadas con el tratamiento adyuvante

### 4.3. Análisis de la muestra 2

#### 4.3.1. Impacto del protocolo de evaluación de márgenes intraoperatorio

4.3.2.1. Resultados del análisis intraoperatorio macroscópico

4.3.1.2. La evaluación macroscópica como prueba diagnóstica de margen afecto

4.3.1.3. Comparación de nuestros resultados con la bibliografía publicada

4.3.1.4. Otros métodos de evaluación intraoperatoria de los márgenes

4.3.1.5. Conclusión

#### 4.3.3. Análisis de factores de riesgo de afección de bordes en el subgrupo de 799 pacientes

4.3.3.1. Factores coincidentes en ambos grupos

4.3.3.2. Otros factores de riesgo hallados en este subgrupo

4.3.3.3. Conclusión

#### 4.3.4. Análisis de factores de riesgo de recidiva local en el subgrupo de 799 pacientes

## **5. CONCLUSIONES**

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

## **7. ANEXO**



## ABREVIATURAS

**AP:** Anatomía Patológica

**ASBrS:** American Society of Breast Surgeons. Sociedad Americana de Cirujanos de Mama

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer. Comité Multidisciplinar de Cáncer Americano

**BAG:** Biopsia con aguja gruesa

**BCS:** Breast-Conserving Surgery, Cirugía conservadora de mama

**BSGC:** Biopsia selectiva del ganglio centinela

**CDI:** Carcinoma ductal infiltrante

**CEIC:** Comité Ético de Investigación Clínica

**CHN:** Complejo Hospitalario de Navarra

**CLI:** Carcinoma lobulillar infiltrante

**CM:** Cáncer de mama

**CSM:** Cavity Shave Margins. Ampliación de todos los márgenes quirúrgicos

**DCIS:** Carcinoma ductal in situ

**DE:** Desviación estándar

**EUSOMA:** European Society of Breast Cancer Specialists. Sociedad Europea de Cirujanos de Cáncer de Mama.

**ECIS:** Sistema Europeo de Información del Cáncer

**FISH, SISH:** Técnicas de hibridación fluorescente in situ e hibridación in situ cromogénica con plata

**GC:** Ganglio centinela

**GY:** Gray (Unidad de radiación)

**HerB2:** Receptor tirosina quinasa

**HR:** Hazard ratio

**IC:** Intervalo de confianza

**IHQ:** Inmunohistoquímica

**Ki 67:** Marcador de proliferación celular ki 67

**MA:** Margen afecto

**MQD:** Margen quirúrgico definitivo

**MQI:** Margen quirúrgico inicial

**NSABP:** National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OR:** Odds ratio

**OSNA:** One Step Nucleic Acid Amplification

**PAAF:** Punción-aspiración con aguja fina

**PCCM:** Programa de Cribado de Cáncer de Mama

**RE:** Receptor de estrógeno

**REF:** Valor de referencia.

**RMN:** Resonancia magnética nuclear

**RP:** Receptor de progesterona.

**RL:** Recidiva local

**ROLL:** Radioguided occult lesion localization. Localización de lesiones ocultas radiodirigida

**RSL:** Radioactive seed localization. Localización con semillas radioactivas

**SSO-ASTRO:** Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology. Sociedad de Oncología Quirúrgica-Sociedad Americana de Oncología Radioterápica.

**USC/VNPI:** University of Southern California/Van Nuys Prognostic index

**VPN:** Valor predictivo negativo

**VPP:** Valor predictivo positivo

**WGL:** Wire-Guided Localization, localización guiada por arpón metálico

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Incidencia y mortalidad del cáncer de mama en 2018 a nivel europeo, para las mujeres y todas las edades. Tomado del Sistema Europeo de Información del Cáncer.....	19
<b>Figura 2.</b> Supervivencia Global Actuarial en pacientes tratadas con Mastectomía de Halsted versus cuadrantectomía con linfadenectomía y radioterapia. (Veronesi, 1981).....	21
<b>Figura 3.</b> Supervivencia Libre de Enfermedad Actuarial en pacientes tratadas con Mastectomía de Halsted versus cuadrantectomía con linfadenectomía y radioterapia. (Veronesi, 1981).....	21
<b>Figura 4.</b> Supervivencia Libre de Enfermedad (Panel A), Supervivencia Libre de Enfermedad a Distancia (Panel B), Supervivencia Global (Panel C) en 589 mujeres tratadas con mastectomía total, 634 tratadas con segmentectomía, y 628 tratadas con linfadenectomía más radioterapia. (Fisher, 2002).....	22
<b>Figura 5.</b> El efecto del estado del margen (positivo/amenazado versus negativo) sobre la recurrencia local. OR ordenados por tiempo de seguimiento mediano. (Houssami 2010).....	23
<b>Figura 6.</b> Meta-análisis: Datos de precisión diagnóstica de distintas técnicas de análisis del margen intraoperatorio (St John 2017).....	26
<b>Figura 6:</b> Esquema de los objetivos principales del estudio.....	35
<b>Figura 7:</b> Estado del margen en cirugía conservadora de mama.....	41
<b>Figura 8:</b> A) Segmentectomía marcada con clips quirúrgicos. B) Aspecto tras la tinción con tinta china...42	
<b>Figura 9:</b> Análisis macroscópico intraoperatorio del espécimen.....	43
<b>Figura 10:</b> Sección de una pieza donde se aprecia un margen afecto, con claro contacto entre el tumor y el margen quirúrgico teñido con tinta china. Se trata de un corte por congelación.....	43
<b>Figura 11:</b> Distribución de la edad de la muestra.....	55
<b>Figura 12:</b> Distribución de los tipos histológicos definitivos de la muestra de estudio.....	62
<b>Figura 13:</b> Distribución del tamaño tumoral total de la muestra del estudio.....	63
<b>Figura 14:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable antecedentes personales de CM.....	79
<b>Figura 15:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable calcificaciones en la mamografía.....	79
<b>Figura 16:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable imagen ecográfica.....	80
<b>Figura 17:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable evaluación intraoperatoria.....	80

<b>Figura 18:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable estado del margen definitivo.....	81
<b>Figura 19:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable Anatomía Patológica definitiva.....	81
<b>Figura 20:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable Expresión de RP.....	82
<b>Figura 21:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable Estadio T.....	82
<b>Figura 22:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable Administración de radioterapia.....	83
<b>Figura 23:</b> Stem and leaf plot de la variable Tamaño tumoral total.....	83
<b>Figura 24:</b> Resultados de la evaluación intraoperatoria de los márgenes.....	94
<b>Figura 25:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable antecedentes personales de CM.....	106
<b>Figura 26:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable grado histológico.....	107
<b>Figura 27:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable expresión de RP.....	107
<b>Figura 28:</b> Función de incidencia acumulada de RL de la variable administración de radioterapia.....	108
<b>Figura 29:</b> Stem and leaf plot de la variable Tamaño tumoral total.....	108
<b>Figura 30:</b> Algoritmo pronóstico University of Southern California/Van Nuys (USC/VNPI).....	124

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Tipos histológicos de cáncer de mama incluidos en la muestra de estudio, según la clasificación histológica de las neoplasias malignas de mama de la OMS.....	46
<b>Tabla 2:</b> Grado histológico: Modificación de Nottingham del sistema de Scarff-Bloom-Richardson.....	47
<b>Tabla 3:</b> Pruebas diagnósticas realizadas preoperatoriamente.....	57
<b>Tabla 4:</b> Distribución de casos en función de la distancia del tumor al margen quirúrgico.....	60
<b>Tabla 5:</b> Reintervenciones quirúrgicas, subdivididas por estado del margen definitivo.....	60
<b>Tabla 6:</b> Tipos histológicos en la muestra del estudio.....	62
<b>Tabla 7:</b> Características histológicas e inmunohistoquímicas de los tumores de la muestra.....	65
<b>Tabla 8:</b> Datos del tratamiento adyuvante recibido por las pacientes.....	66
<b>Tabla 9:</b> Recidivas y fallecimientos producidos durante el seguimiento.....	67
<b>Tabla 10:</b> Análisis univariable de factores con riesgo de MA en pacientes intervenidas de BCS.....	72
<b>Tabla 11:</b> Análisis multivariante de factores de riesgo de MA en pacientes intervenidas de BCS.....	73
<b>Tabla 12:</b> Análisis de factores de riesgo de RL Los valores Hazard Ratio (HR) se han obtenido mediante Regresión de Cox.....	78
<b>Tabla 13:</b> Estudio multivariante de factores de riesgo de RL en pacientes intervenidas de BCS.....	85
<b>Tabla 14:</b> Detalles epidemiológicos, clínicos, y radiológicos del grupo de estudio.....	89
<b>Tabla 15:</b> Detalle de las variables quirúrgicas del grupo de estudio.....	90
<b>Tabla 16:</b> Detalles anatomopatológicos del grupo de estudio.....	92
<b>Tabla 17:</b> Datos del tratamiento adyuvante y del seguimiento de las pacientes de la muestra 2.....	92
<b>Tabla 18:</b> Valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del análisis macroscópico como prueba diagnóstica de margen afecto.....	96
<b>Tabla 19:</b> Análisis bivariante de factores de riesgo de MA en pacientes intervenidas de BCS con carcinoma infiltrante y realización de análisis intraoperatorio del margen.....	100
<b>Tabla 20:</b> Análisis multivariante de factores de riesgo de MA en pacientes intervenidas de BCS con carcinoma infiltrante y realización de análisis intraoperatorio del margen.....	102
<b>Tabla 21:</b> Análisis bivariante de factores de riesgo de RL en pacientes con carcinoma infiltrante, intervenidas de BCS. Los valores Hazard Ratio (HR) se han obtenido mediante Regresión de Cox.....	106
<b>Tabla 22:</b> Análisis multivariante de factores de riesgo de RL en pacientes con carcinoma infiltrante, intervenidas de BCS. Los valores Hazard Ratio (HR) se han obtenido mediante Regresión de Cox.....	110

**AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y  
RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
TRATADAS CON CIRUGÍA CONSERVADORA**

**RESUMEN**

## **OBJETIVO**

El objetivo principal fue valorar el impacto del protocolo de evaluación intraoperatoria del espécimen quirúrgico que empleamos en nuestro centro sobre la frecuencia de margen afecto (MA) y de recidiva local (RL) tras cirugía conservadora por cáncer de mama.

El objetivo secundario fue identificar grupos con mayor riesgo de MA y de RL en cirugía conservadora del cáncer de mama en estadio precoz, y entre ellos estudiar si la variable MA influye sobre la RL. Además, se pretendía conocer cuál es la tasa real de MA, de reintervención quirúrgica, así como de RL, en la población navarra estudiada y tratada.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Es un estudio observacional, de cohortes retrospectivas, que incluye a pacientes intervenidas de cáncer de mama (CM) mediante cirugía conservadora en el Complejo Hospitalario de Navarra entre el 1 de enero de 2004 y el 31 diciembre de 2015, con diagnóstico definitivo de carcinoma infiltrante o carcinoma ductal in situ. Se excluyeron las mujeres sometidas a mastectomía, las que recibieron neoadyuvancia y las que habían presentado CM en la misma mama antes de 2004.

El protocolo de análisis intraoperatorio del margen consistió en una inspección macroscópica del espécimen por parte del patólogo. Se consideró que el margen estaba afecto si se localizaba enfermedad (invasiva o in situ) en contacto con el margen teñido. En estos casos las pacientes fueron sometidas a ampliación intraoperatoria del margen correspondiente.

Las variables estudiadas fueron: Variables demográficas, clínicas, radiológicas, quirúrgicas, histológicas, inmunohistoquímicas y terapéuticas. Se realizó un análisis univariante y multivariante de los factores asociados al MA y a la RL sobre dos muestras diferentes: En la primera (“muestra general”), se empleó una definición más laxa de cirugía conservadora, incluyendo todas las pacientes no sometidas a mastectomía y que tenían diagnóstico final de carcinoma. El objetivo de esta primera parte fue evaluar la utilidad de la aplicación de nuestro protocolo y estudiar qué factores influyen sobre el MA y la RL. En la segunda muestra del estudio solo se incluyeron aquellas pacientes con diagnóstico final de carcinoma infiltrante que habían sido sometidas al protocolo de análisis intraoperatorio. Así, pudimos evaluar cómo afectan todos los factores descritos en la primera parte a una muestra más homogénea de pacientes como son los carcinomas infiltrantes para los que fue diseñado el protocolo.

Además, se analizó la efectividad y seguridad del protocolo de análisis intraoperatorio, considerando la evaluación intraoperatoria del margen quirúrgico como una prueba diagnóstica de margen afecto, estudiando su sensibilidad, especificidad, valores predictivos, etc.

## RESULTADOS

Se incluyeron 1054 pacientes en la muestra global del estudio, con una mediana de edad de 58,17 años (DE 12,58). Las pacientes con carcinoma infiltrante que cumplieron el protocolo de análisis intraoperatorio ("muestra 2") fueron 799, y su mediana de edad fue 57,7 años (DE 12,8).

La frecuencia de margen afecto definitivo en la población navarra estudiada y tratada fue de 10,7% en tumores sometidos a cirugía conservadora de mama. Esta frecuencia se redujo a 5,7% en tumores infiltrantes sometidos a análisis intraoperatorio macroscópico de márgenes.

La frecuencia de recidiva local en la población navarra estudiada y tratada fue de 4,5%, reduciéndose a un 3,1% en tumores infiltrantes sometidos a análisis intraoperatorio.

El protocolo de análisis intraoperatorio del margen empleado en nuestro centro ofrece una reducción significativa de márgenes afectados: Gracias a las ampliaciones intraoperatorias, la frecuencia de margen afecto definitivo en tumores infiltrantes se redujo de un hipotético 18,9% (si no se hubiera realizado análisis intraoperatorio), a un 5,7%. Se realizaron un 39% de ampliaciones intraoperatorias por sospecha de margen afecto o amenazado (312 de 799 pacientes), de las que el 39,4% fueron verdaderos positivos (había tumor en contacto con el margen en 123 de 312). De las 487 muestras no ampliadas por considerarse que el margen estaba libre, en 459 esto fue confirmado (94,2% verdaderos negativos). A pesar de las ampliaciones intraoperatorias realizadas, hubo 46 pacientes con margen definitivo afecto (5,7%). 38 de estas 46 (4,7%) fueron intervenidas por 2ª vez para ampliar el margen. La sensibilidad del protocolo de evaluación intraoperatoria como prueba diagnóstica de margen afecto fue 0,81; mientras que la especificidad fue 0,71. El valor predictivo positivo (VPP) fue 0,39 y el valor predictivo negativo (VPN) fue 0,94.

La edad joven, los antecedentes de patología benigna de mama, la ausencia de diagnóstico preoperatorio, el carcinoma intraductal y el tamaño tumoral mayor fueron factores predictores independientes de margen afecto en pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama sometidas a cirugía conservadora. En pacientes con tumores infiltrantes sometidos a cirugía conservadora con intención radical, y con realización de análisis intraoperatorio, la variable edad joven se confirmó como factor de riesgo independiente de margen afecto. Además, en este subgrupo se identificaron como predictores de MA el hecho de que las lesiones no se presentaran como un nódulo en la ecografía y el carcinoma lobulillar infiltrante.

El antecedente personal de cáncer de mama y la expresión negativa de receptores de progesterona fueron identificados como factores predictores de RL en pacientes sometidas a cirugía conservadora, independientemente de la intención radical de la cirugía, o del cumplimiento del protocolo de análisis intraoperatorio.

Las pacientes con margen afecto no tuvieron un riesgo significativamente mayor de RL, aunque podría estar explicado porque estas fueron reintervenidas quirúrgicamente para ampliación



de márgenes. El empleo del protocolo de análisis intraoperatorio se asoció de forma significativa a una reducción de la RL.

### **CONCLUSIONES:**

El protocolo de análisis intraoperatorio del margen empleado en nuestro centro ofrece una reducción significativa de la frecuencia de margen afecto. Posee como prueba diagnóstica de margen afecto un elevado VPN, permitiendo seleccionar de forma segura las pacientes que van a tener un margen libre. Además, su empleo se asoció de forma significativa a una reducción de la recidiva local. Por todo ello la recomendamos como prueba diagnóstica principal de márgenes afectados, siempre que los recursos técnicos lo permitan.

Los resultados de nuestro estudio de factores de riesgo de margen afecto sugieren que un buen estudio patológico y del perfil tumoral realizado de forma preoperatoria reduce la probabilidad de reintervención quirúrgica. Perfeccionar la planificación quirúrgica empleando detalles patológicos puede mejorar los resultados quirúrgicos y estéticos, evitando mastectomías innecesarias.

En pacientes con margen definitivo afecto, la reintervención quirúrgica parece seguir siendo la mejor opción para reducir el riesgo de recidiva local.

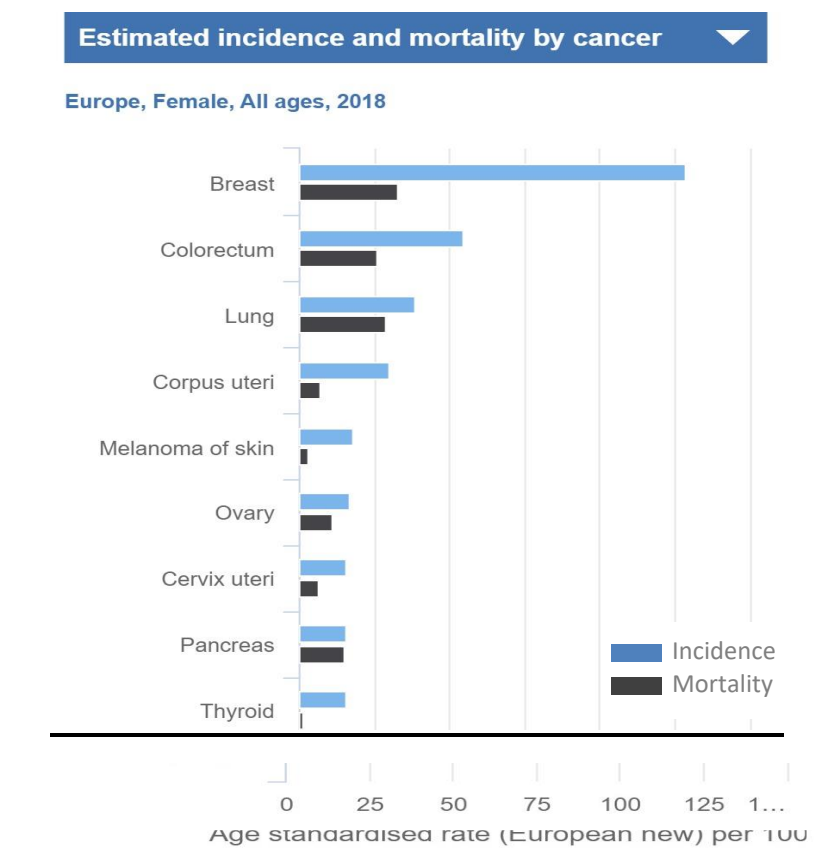
**AFECCIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y  
RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
TRATADAS CON CIRUGÍA CONSERVADORA**

**1. INTRODUCCIÓN**

## 1. INTRODUCCIÓN:

El cáncer de mama es la enfermedad maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial (1,2). Según datos de Global Cancer Observatory, en el año 2018 se diagnosticaron aproximadamente 2.088.849 casos nuevos de cáncer de mama (CM) en el mundo. El Sistema Europeo de Información del Cáncer (ECIS, por sus siglas en inglés), informa de 32.825 nuevos diagnósticos de cáncer de mama en España en 2018.

Se estima que es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres en Europa(3) (Figura 1), y la segunda en Estados Unidos tras el cáncer de pulmón(4). Aunque es un problema socio-sanitario de primer orden, la mortalidad por cáncer de mama durante los últimos años ha disminuido, pasando de una supervivencia a 5 años en Estados-Unidos en el periodo (2003-2009) del 75,5 % a una del 89,9 % durante los años 2009-2015 (4).

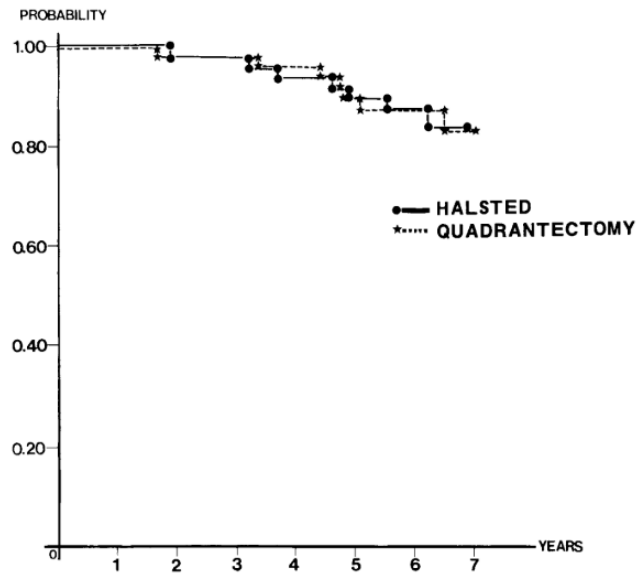


**Figura 1:** Incidencia y mortalidad del cáncer de mama en 2018 a nivel europeo, para las mujeres y todas las edades. Tomado del Sistema Europeo de Información del Cáncer.

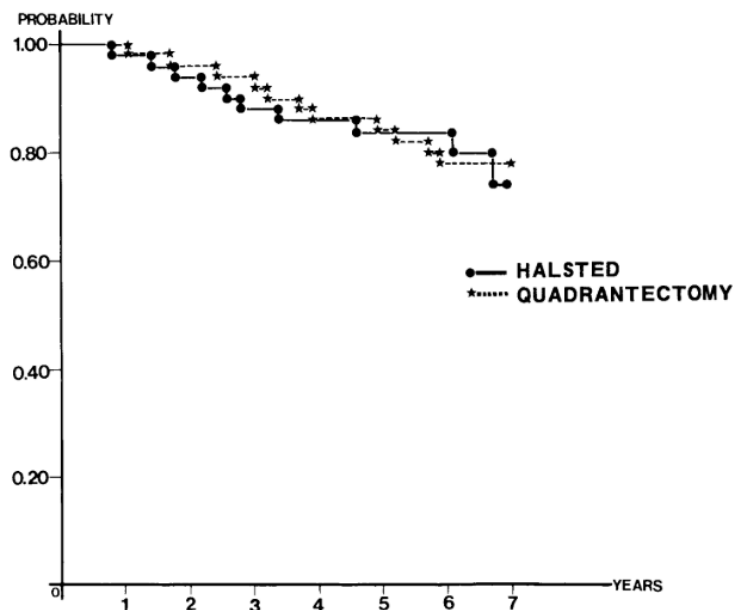
Las causas de la disminución de la mortalidad son múltiples, entre ellas las mejoras en los tratamientos de la enfermedad. Dentro de las opciones terapéuticas más empleadas se encuentra la cirugía, que tradicionalmente hasta mediados del siglo había consistido casi exclusivamente en la práctica de mastectomías. Esta opción suponía un tratamiento mutilante, que no siempre curaba la enfermedad y además se asociaba a un deterioro importante en la calidad de vida de las mujeres con un deterioro importante de la imagen corporal y de otros parámetros. Como alternativa a la mastectomía, se propuso la cirugía conservadora para intentar mejorar los resultados relacionados con la calidad de vida sin deteriorar los resultados oncológicos.

### **1.1. La cirugía conservadora como tratamiento estándar del cáncer de mama precoz**

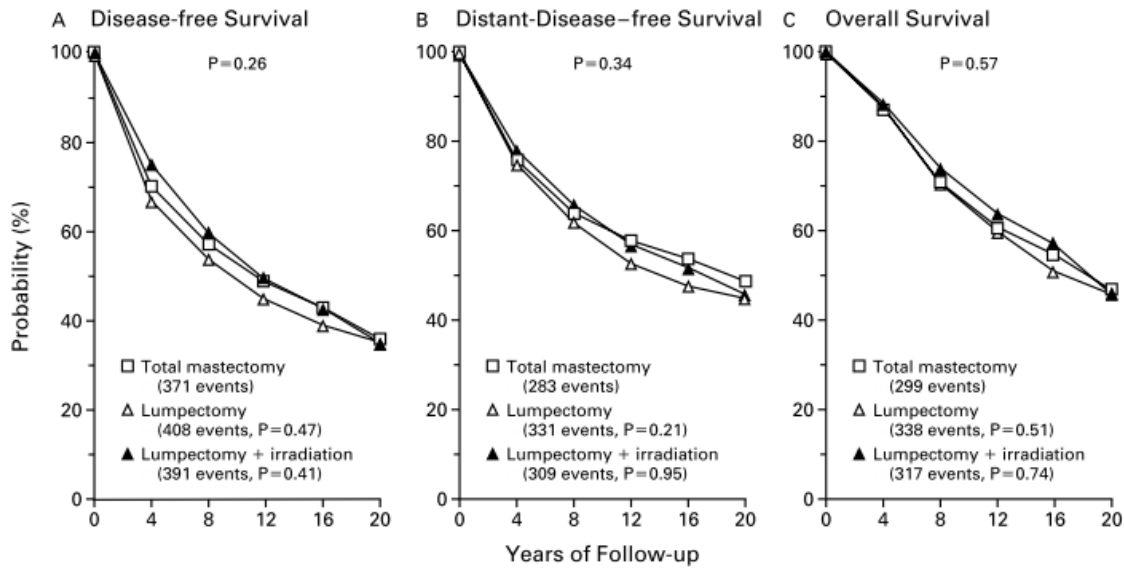
Desde que fue introducida en los años 70 y 80 del siglo pasado, **numerosos estudios han demostrado que la cirugía conservadora de mama, combinada con la radioterapia, obtiene los mismos resultados oncológicos que la mastectomía, con menor tasa de complicaciones y mejor calidad de vida.** Existen dos importantes ensayos clínicos aleatorizados que demuestran estos hechos, comparando mastectomía versus cirugía conservadora más radioterapia (5–7). Las figuras 2 y 3 muestran similar supervivencia global y específica por cáncer a 7 años en ambos grupos de tratamiento, según el estudio europeo de Veronesi (5). La figura 4 representa similares resultados en el ensayo americano de Fisher, a 20 años de seguimiento (7).



**Figura 2.** Supervivencia Global Actuarial en pacientes tratadas con Mastectomía de Halsted versus cuadrantectomía con linfadenectomía y radioterapia (Log-Rank Test: Chi cuadrado 0,02,  $p=0,88$ ). (Veronesi, 1981).



**Figura 3.** Supervivencia Libre de Enfermedad Actuarial en pacientes tratadas con Mastectomía de Halsted versus cuadrantectomía con linfadenectomía y radioterapia (Log-Rank Test: Chi cuadrado 0,38;  $p=0,54$ ). (Veronesi, 1981).



**Figura 4.** Supervivencia Libre de Enfermedad (Panel A), Supervivencia Libre de Enfermedad a Distancia (Panel B), Supervivencia Global (Panel C) en 589 mujeres tratadas con mastectomía total, 634 tratadas con segmentectomía, y 628 tratadas con linfadenectomía más radioterapia. En cada panel, el valor P sobre la curva refleja la comparación global de los 3 tratamientos. El valor P bajo la curva refleja la comparación entre segmentectomía sola o con radioterapia; versus mastectomía total. (Fisher, 2002).

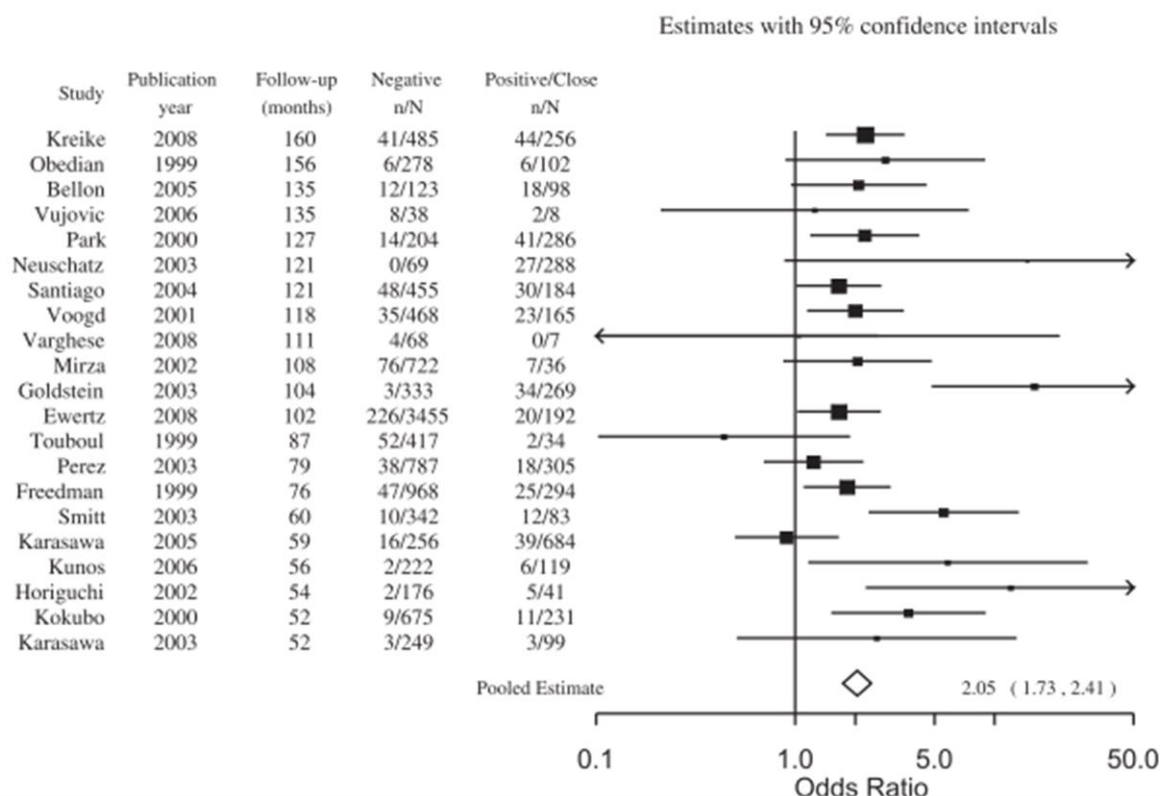
La cirugía conservadora de mama tiene como objetivo lograr una resección completa del tumor, evitando resecciones excesivas de tejido para lograr un buen resultado oncológico. Así, se ha convertido en el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama. En inglés se emplea el término Breast-Conserving Surgery (BCS), en referencia a esta operación (8). Desde que comenzaron los programas de Cribado Poblacional de cáncer de mama o de diagnóstico precoz en los años 90, la frecuencia de lesiones menos avanzadas se ha incrementado significativamente, haciendo que esta intervención sea la opción más habitual.

Aunque la cirugía conservadora sea plenamente aceptada, existen **dos aspectos fundamentales que permanecen sin ser comprendidos en su totalidad** y que condicionan en muchas ocasiones su práctica, que son el **manejo de los márgenes quirúrgicos y su relación con la recidiva local**. A continuación, se expone la controversia actual respecto a estos dos factores.

## 1.2. Importancia del margen afecto

El margen quirúrgico tras la cirugía conservadora de mama es un factor pronóstico importante. El margen positivo o afectado es definido como la presencia de tumor en el borde de la muestra en el examen anatomopatológico. Cuando esto ocurre, el riesgo de recidiva local (RL) del cáncer de mama es hasta 2 veces mayor (9), (ver figura 5), por lo que precisa una reintervención quirúrgica para ampliación del mismo. Esto conlleva un aumento de la morbilidad (como la posibilidad de precisar mastectomía), un retraso en el comienzo del tratamiento adyuvante, así como mayor stress para las pacientes, con peor resultado estético, y un aumento de los gastos económicos (10). Pese al esfuerzo para la obtención de márgenes libres, la tasa de reintervención sigue siendo elevada. Es necesario conocer los factores que contribuyen a que el margen sea positivo para poder evitarlo y mejorar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama.

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 46 (2010) 3219-3232



**Figura 5.** El efecto del estado del margen (positivo/amenazado versus negativo) sobre la recurrencia local. OR ordenados por tiempo de seguimiento mediano. La figura muestra OR global de 2,05 (IC 95% 1,73-2,41). (Houssami 2010).

### 1.2.1. Definición y tasa de margen afecto

En cirugía conservadora de mama ha habido gran controversia en cuanto a lo que se considera un margen negativo óptimo, tanto en carcinoma invasivo, como in situ (DCIS). El único ensayo prospectivo aleatorizado que establecía un margen microscópico seguro era el estudio “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B06”, que definía un margen negativo como ausencia de tinta en el tumor (“no ink on tumor”)(11). Es decir, que, tras pintar el margen quirúrgico con tinta china, no existan células tumorales en contacto con el mismo. Otros estudios globalmente recomendaban un margen negativo más amplio (6)(12). En cuanto al DCIS, 3 estudios randomizados de pacientes con DCIS tratados con y sin radioterapia, recomendaban “no ink on tumor” para un margen negativo(13)(14)(15).

Existía una gran variabilidad en la práctica entre distintos centros y cirujanos. Esto conllevaba desafortunadamente una elevada y muy variable tasa de reintervenciones, que alcanza todavía hoy cifras entre 20-60% (16,17). Si añadimos este problema, a que la medición del margen es una ciencia inexacta, y al progreso en el conocimiento de la biología de la recurrencia local, comprenderemos que esto llevó a una necesidad por re-examinar el problema de los márgenes en BCS.

Con este objetivo, un metanálisis de Houssami y col. en 2014 confirmó que los márgenes negativos reducen la frecuencia de recurrencia local, pero concluyeron que el hecho de adoptar márgenes más amplios para conseguir un margen negativo no obtiene beneficio en términos de control local a largo plazo en cirugía conservadora (18).

Ese mismo año, las sociedades de Oncología Society of Surgical Oncology (SSO) y American Society of Radiation Oncology (ASTRO) desarrollaron y publicaron unas guías-consenso de cirugía conservadora de mama. Estas guías recomiendan el empleo del término “no ink on tumor” como margen estándar para la adecuada resección del cáncer de mama invasivo precoz (19).

En cuanto al carcinoma ductal in situ (DCIS), los márgenes de estos tumores son peor definidos que los de las lesiones infiltrantes, y su extensión en el tejido mamario es más difícil de determinar. Esta es la razón por la que las guías-consenso previamente citadas recomiendan adoptar un margen de al menos 2mm asociado a la irradiación postoperatoria (20) para reducir el riesgo de recidiva local. La decisión de reintervenir quirúrgicamente por margen <2mm en caso de DCIS debería ser individualizada y basada en distintos factores, como la edad de la paciente, el tamaño tumoral, grado tumoral, expectativa de vida, tolerancia de la paciente al riesgo de recidiva, etc. (21).



### 1.2.2. Factores de riesgo de margen afecto

Es importante conocer qué factores influyen en la obtención de márgenes quirúrgicos libres para reducir el riesgo de recidiva local.

Se han estudiado múltiples factores de riesgo asociados a los márgenes afectos. Podríamos dividirlos en factores asociados a la propia paciente y sus antecedentes, a los aspectos radiológicos, a las características del tumor y a factores anatomopatológicos. Además, es importante conocer los factores relacionados con la técnica quirúrgica, ya que representan aquellos modificables por el cirujano. Conociendo preoperatoriamente la posibilidad de obtener el margen afecto, podríamos mejorar la planificación quirúrgica y reducir potencialmente el número de reintervenciones.

A continuación, nombraremos algunos de los factores de riesgo de margen afecto más relevantes mencionados en la literatura.

Respecto a las características relacionadas con la paciente, se ha descrito la edad (joven) como factor a tener en cuenta (22). Respecto a las características radiológicas, las microcalcificaciones mamográficas son un factor bien conocido (23). Los factores dependientes del tumor más importantes descritos en la literatura son la multifocalidad (24), el tamaño tumoral (mayor) o el grado tumoral (17). La afectación ganglionar es otro factor de riesgo descrito previamente (24). Además, como se ha mencionado previamente, los DCIS tienen unos márgenes peor definidos que los de las lesiones infiltrantes, con una extensión en el tejido mamario más difícil de determinar, por lo que presentan un riesgo de margen afecto hasta 3 veces mayor respecto a las lesiones infiltrantes (25,26).

### 1.2.3. Técnica de estudio del margen quirúrgico

El método de localización preoperatoria e intraoperatoria del tumor; y el método de análisis intraoperatorio del margen, constituyen un pilar clave para obtener una resección completa del tumor.

La técnica estándar y más empleada para la detección de lesiones no palpables es la colocación de arpón metálico junto a la lesión mamaria ("Wire-Guided Localization", WGL). Se han desarrollado técnicas alternativas para solventar las dificultades relacionadas con la técnica guiada por arpón. Estos métodos incluyen la ecografía intraoperatoria, la localización radioguiada de lesiones ocultas ("Radioguided occult lesion localization", ROLL), y la localización mediante semillas radioactivas ("Radioactive lesion localization", RSL).

Una revisión Cochrane que incluye 8 ensayos clínicos aleatorizados, publicada en 2015, concluye que ROLL y RSL son igualmente fiables en comparación a WGL, pero que esta última debe considerarse todavía el Gold Estándar dados los resultados a largo plazo de los que se dispone. Enfatizan en la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados con mayor potencia para evaluar el mejor método de localización (27,28).

En cuanto a las **técnicas de análisis intraoperatorio del margen** quirúrgico, las más empleadas son la ecografía del espécimen, la mamografía del espécimen, el corte por congelación y la citología. Un metanálisis que compara distintos métodos de análisis del margen intraoperatorio, afirma que el corte por congelación y la citología tienen mayor precisión diagnóstica respecto a la ecografía intraoperatoria o la radiografía del espécimen (figura 6). Sin embargo, estos métodos precisan amplios recursos que impiden su empleo generalizado (29). En algunos centros se realiza una ampliación de todos los márgenes quirúrgicos (en inglés Cavity Shave Margins, CSM) (30–32). Esta técnica consigue una disminución significativa de la frecuencia de MA tras BCS. Sin embargo, puede deteriorar el resultado estético, al requerir la escisión de un mayor volumen de tejido mamario, e incrementa el tiempo quirúrgico.

Otra técnica de análisis intraoperatorio del margen empleada es la evaluación macroscópica del espécimen por parte del patólogo. Se trata de una técnica más sencilla de realizar desde el punto de vista organizativo, pero en la literatura pocos estudios analizan su precisión diagnóstica. Los estudios retrospectivos que la han evaluado publican resultados contradictorios, con pequeño tamaño muestral (33–35).

Meta-analysis: Pooled Diagnostic Accuracy Data of IMA Techniques				
IMA Technique	No. of Studies	Sensitivity	Specificity	AUROC
Frozen section	9	0.86 [0.78–0.91]	0.96 [0.92–0.98]	0.96 [0.94–0.97]
Cytology	11	0.91 [0.71–0.97]	0.95 [0.90–0.98]	0.98 [0.96–0.99]
Intraoperative ultrasound	4	0.59 [0.36–0.79]	0.81 [0.66–0.91]	0.78 [0.75–0.82]
Specimen radiography	9	0.53 [0.45–0.61]	0.84 [0.77–0.89]	0.73 [0.69–0.77]
Optical spectroscopy	3	0.85 [0.74–0.91]	0.87 [0.65–0.96]	0.88 [0.85–0.90]

AUROC = Area under the receiver operating characteristic curve.

**Figura 6.** Meta-análisis: Datos de precisión diagnóstica de distintas técnicas de análisis del margen intraoperatorio. (St John 2017).

## **1.3 Recurrencia local**

Tras analizar los factores de riesgo de afección de márgenes descritos en la literatura y las técnicas empleadas para tratar de mejorar las tasas de margen positivo, a continuación se expone la relación entre margen positivo y la recurrencia local. Además, se realiza una revisión de la literatura de otros factores de riesgo de recidiva local del cáncer de mama.

### 1.3.1. Factores de riesgo de recidiva local

Se ha afirmado que por cada 4 recidivas locales evitadas en los primeros 5 años, se podría prevenir 1 muerte por cáncer de mama (36). **Predecir la posibilidad de RL en función de las características dependientes de la paciente, del tumor, o del procedimiento terapéutico, permitiría mejorar el tratamiento de las pacientes. Para ello resulta imprescindible el estudio de los factores asociados a la RL.** A continuación, nombraremos los factores de riesgo de recidiva local descritos en la literatura:

Distintos estudios con amplias cohortes y largo seguimiento demuestran que la **edad joven** en sí misma es un factor de riesgo independiente de RL (37–39). En pacientes jóvenes suelen asociarse además características clinicopatológicas desfavorables, como tumores más grandes, de alto grado, con negatividad de receptores hormonales o afectación ganglionar.

El carcinoma intraductal de mama (**DCIS**), **constituye un factor de riesgo de recidiva local** en distintos y antiguos estudios publicados (40,41). Este tumor acompaña al carcinoma invasivo hasta un 30% de las veces. Tal y como se ha mencionado previamente, su crecimiento se desarrolla a lo largo de los conductos mamarios sin invasión del tejido circundante, por lo que habitualmente son lesiones no palpables y que hacen más difícil la obtención de márgenes libres.

El **tamaño tumoral inicial y la afectación axilar** son otros factores de riesgo tumorales atribuidos a la RL (39,42). En cuanto al subtipo biológico, algunos estudios hallan mayor RL en pacientes con **subtipos luminal B, HER2 y triple negativos** en comparación con luminal A (39). Diversos estudios muestran que un índice de proliferación **Ki-67 elevado** se asocia a peor supervivencia global así como peor supervivencia libre de enfermedad a distancia (43–46). Por otro lado, es un predictor de buena respuesta a quimioterapia. Elkhuisen y col. (46) encontraron que niveles elevados de Ki-67 se asocian con mayor RL tras cirugía conservadora.

Tal y como se mencionó previamente, desde hace muchos años es conocido que la presencia de **márgenes positivos se asocia a aumento de la RL** tras cirugía conservadora, aunque la incidencia de RL reportada es variable entre distintos estudios (38,41,47). Hay una **gran variabilidad en la práctica clínica** entre distintos médicos, centros y países, en cuanto a definición de margen afecto, y en cuanto a manejo del mismo. Esto dificulta la cuantificación y el conocimiento de la relación real entre el margen afecto y la recidiva local. El margen negativo no garantiza la ausencia de cáncer residual en la mama, según demuestran estudios antiguos(48,49), solo predice que la carga tumoral residual es mínima, y que en su caso sería controlable con terapia adyuvante. El metanálisis de Houssami previamente citado ya afirma que aumentar la distancia para definir el margen negativo no contribuye a mejorar la odds de RL(18).

Por estos motivos, existe **controversia respecto a la necesidad de reintervención quirúrgica para ampliación de márgenes en tumores con afectación focal del margen** y características de bajo riesgo. Algunas guías como la Guía Nacional Holandesa, recomiendan no realizar una reescisión para márgenes focalmente positivos tras cirugía conservadora en carcinoma invasivo, y en su lugar administrar radioterapia completa de la mama con Boost sobre el lecho tumoral. Estudios como el de E.Vos y col. afirman que la omisión de la reintervención en márgenes afectos focalmente, no perjudica la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad. Observaron significativamente mayor RL en comparación con pacientes reintervenidas (HR ajustado 0.30, IC 95% 0.11–0.82), aunque la diferencia absoluta fue pequeña (1.8% a 5 años), con número de eventos absolutos bajos en ambos grupos (2.9% versus 1.1% a 5 años). Concluyen que, aunque la diferencia en RL no es clínicamente relevante, es necesaria mayor evidencia para adoptar esta recomendación (50).

### 1.3.2. Relación entre recurrencia local y supervivencia en cáncer de mama precoz

Distintos estudios coinciden en afirmar que en general la correlación entre la tasa de recurrencia local y de muerte por cáncer de mama es pequeña. Por otro lado, mientras que el riesgo de recurrencia local es similar para distintos estadios, el riesgo de muerte por cáncer de mama aumenta con el estadio inicial al diagnóstico (independientemente de que haya o no haya recurrencia local) (51–53): Un estudio retrospectivo que analiza la relación entre recurrencia local y supervivencia de 1675 mujeres intervenidas de carcinoma de mama en estadio 0 (DCIS), I y II, publica una recurrencia local actuarial a 15 años de 16% para DCIS, 15% para estadios I y 16% para cáncer en estadio II.

En cambio, la mortalidad específica por cáncer a 15 años es de 3% para DCIS, 10% para estadios I y 30% para estadios II. Tras presentar una recurrencia local, estas cifras ascienden a 16% para DCIS, 32% para estadio I y 59% para estadio II.

## 1.4. JUSTIFICACIÓN y OBJETIVOS:

### 1.4.1. Justificación:

El antiguo Hospital Virgen del Camino, actual Complejo Hospitalario de Navarra B, posee una amplia experiencia en el tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama. Se realiza cirugía conservadora desde que fue implementada en los años 80 del siglo pasado. Navarra fue a nivel estatal la primera comunidad en implantar el Programa de Prevención de Cáncer de Mama, en marzo de 1990.

En nuestro centro empleamos un protocolo específico para el manejo intraoperatorio de los especímenes quirúrgicos que pensamos que puede tener un fuerte impacto en los resultados de esta cirugía. **El presente estudio se ha llevado a cabo para valorar el impacto que dicho protocolo puede tener en la afectación de márgenes del espécimen quirúrgico, teniendo en cuenta el efecto de los otros factores estudiados que se sabe pueden afectar tanto a la frecuencia de margen positivo como a la aparición de recidiva.** Dada la amplia experiencia y larga casuística de pacientes, nuestros resultados pueden resultar de interés para la comunidad científica.

#### 1.4.2. Objetivo principal:

El objetivo principal es conocer el impacto de nuestro protocolo de evaluación del margen quirúrgico del espécimen sobre la frecuencia de margen afecto y a su vez sobre la recidiva local del cáncer de mama.

La hipótesis nula establece que la variable evaluación intraoperatoria del margen quirúrgico no es una variable que influya o que mejore la frecuencia de margen afecto. Por tanto, el cumplimiento del protocolo de evaluación del margen no mejora de forma significativa la obtención de márgenes afectos en comparación con el grupo donde no se cumple el protocolo.

La hipótesis alternativa establece que la variable evaluación intraoperatoria de bordes es una variable explicativa del efecto, por tanto, disminuye significativamente la frecuencia de bordes afectos.

#### 1.4.3. Objetivos secundarios:

- a) Como objetivo secundario se pretende identificar grupos con mayor riesgo de afectación de márgenes en cirugía conservadora del cáncer de mama en estadio precoz.
- b) Identificar grupos con mayor riesgo de recidiva local. Entre ellos estudiar si la variable margen afecto influye sobre la recidiva local. La hipótesis alternativa supone que existen diferencias significativas sobre la recidiva local en el grupo con márgenes quirúrgicos positivos. La hipótesis nula supone que no existen diferencias significativas respecto a la recidiva local entre los grupos con márgenes quirúrgicos positivos y negativos.
- c) Conocer cuál es la tasa real de afectación de márgenes, de reintervención quirúrgica, así como de recidiva local, en la población navarra estudiada y tratada.

**AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y  
RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
TRATADAS CON CIRUGÍA CONSERVADORA**

**2. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **2.1. Diseño:**

### **2.1.1. Definición de cirugía conservadora y justificación del estudio:**

El objetivo principal de este estudio fue valorar el impacto del protocolo de evaluación intraoperatoria del espécimen quirúrgico que empleamos en nuestro centro sobre la frecuencia de margen afecto (MA) y de recidiva local (RL) tras cirugía conservadora por cáncer de mama. Se trata de un protocolo que se aplica mayoritariamente a carcinomas infiltrantes y se emplea en nuestro centro desde los años 90.

Al llevar a cabo la revisión bibliográfica y la selección de pacientes para el presente estudio, nos dimos cuenta de que aunque en los libros de texto la definición de cirugía conservadora de mama es clara (54), a nivel de la literatura científica existía una importante variabilidad a la hora de definir las características de esta intervención. Aunque a todas se les conservaba la mama, dentro de las mismas series se incluían desde cirugías poco agresivas, como tumorectomías, hasta grandes resecciones de mama combinadas con técnicas oncoplásticas. Del mismo modo, no todas habían tenido una intencionalidad radical y oncológica: Había pacientes sometidas a biopsias diagnósticas o tumorectomías de lesiones sin diagnóstico previo de malignidad, que acababan teniendo un diagnóstico final de carcinoma de mama. Además, el manejo del margen del espécimen quirúrgico difería entre distintos estudios, se incluían lesiones palpables y no palpables... Todo esto añade un grado de incertidumbre que puede influir sobre la frecuencia del margen afecto y la recidiva local, y que dificulta la interpretación de los resultados de los distintos estudios.



Nuestro protocolo de análisis del margen intraoperatorio se aplica a tumores infiltrantes, pero también vimos que en ocasiones se había empleado en pacientes con tumores con diagnóstico preoperatorio de carcinoma intraductal. En la bibliografía consultada también se observó esta importante variabilidad entre los distintos estudios (55–58).

**Para evaluar esta variabilidad en los criterios de inclusión decidimos realizar el estudio sobre dos muestras diferentes:**

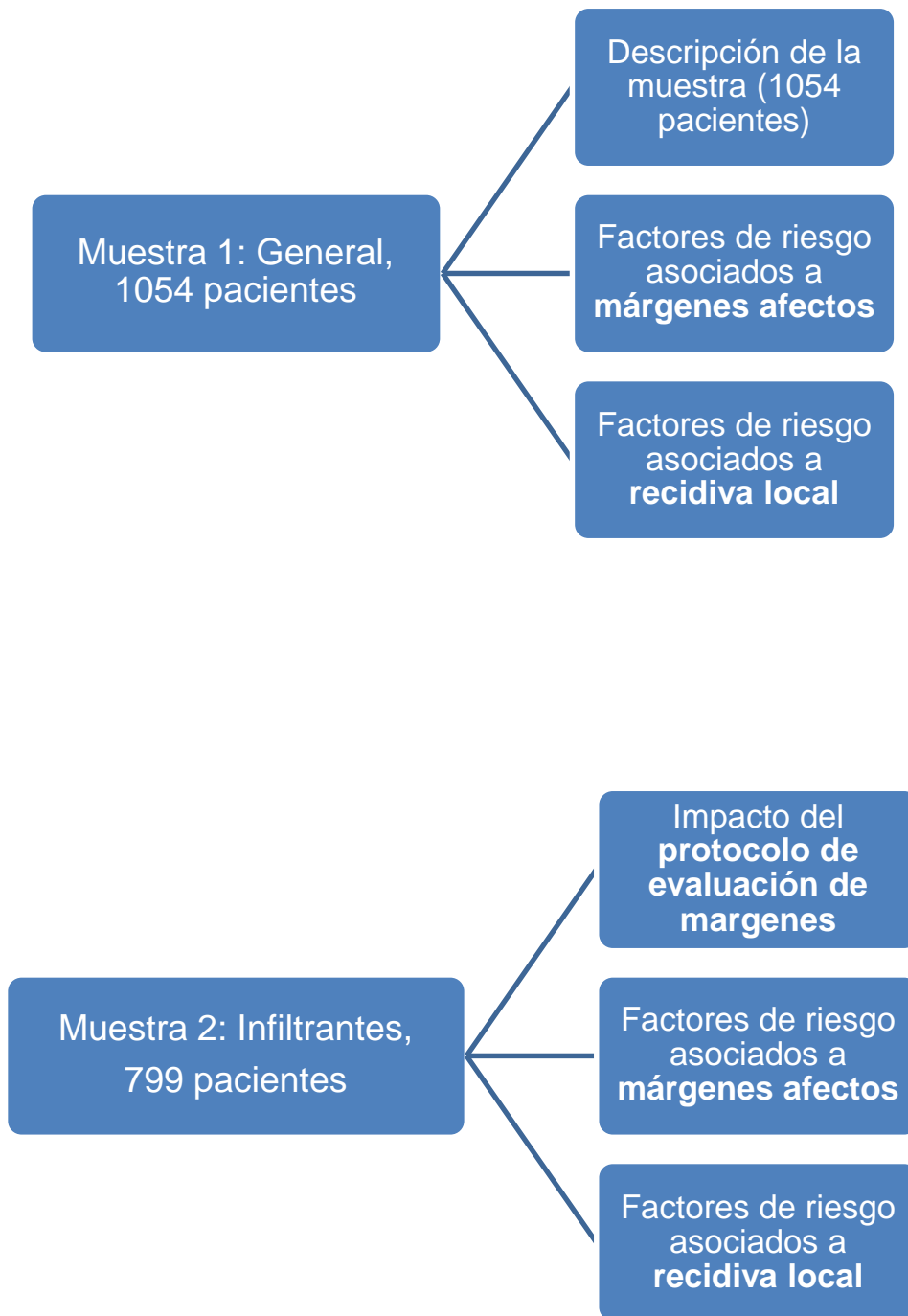
**1. En la primera (que llamamos muestra general),** empleamos una definición más laxa de cirugía conservadora, incluyendo todas las pacientes no sometidas a mastectomía y que tenían diagnóstico final de carcinoma. Excluimos de este grupo las que fueron sometidas a neoadyuvancia y las recidivas locales, ya que estas pacientes tienen una metodología diagnóstica y terapéutica y un pronóstico diferente de los carcinomas para los que se diseñó nuestro protocolo, en los que la cirugía es la primera opción terapéutica.

El objetivo de esta primera parte fue evaluar la aplicación de nuestro protocolo y estudiar cómo influye esta variabilidad observada en la literatura sobre el MA y la RL. Es decir, conocer si resecciones más o menos agresivas, cirugías conservadoras programadas o no, carcinomas infiltrantes o intraductales, o pacientes sometidas o no a evaluación intraoperatoria, influyen sobre el MA y la RL. Por otro lado, se ha visto en múltiples estudios que existen otros factores pronósticos relacionados con la enfermedad y con la paciente que pueden afectar al MA y la RL, y que están relacionados entre sí. Por eso, además de todos estos factores quirúrgicos mencionados, se recogieron otros factores clínicos, radiológicos o

patológicos que pueden afectar también al MA y a la RL y que podrían modificar los resultados si no se tienen en cuenta (26,38,59,60). En una primera fase se realizó un análisis bivariante, evaluando la importancia de cada factor por separado, y posteriormente se llevó a cabo un estudio multivariante, para analizar la relación entre todos estos factores y el MA y la RL.

**2. En la segunda muestra** del estudio solo incluimos aquellas pacientes con diagnóstico final de carcinoma infiltrante que habían sido sometidas al protocolo de análisis intraoperatorio. Primero describimos cómo se aplicó el protocolo, y para ello se consideró la evaluación intraoperatoria del margen quirúrgico como una prueba diagnóstica de margen afecto, estudiando su efectividad, sensibilidad, especificidad, valor predictivo, etc. Posteriormente se llevó a cabo el mismo estudio bivariante y multivariante que realizamos sobre la muestra general. Así, pudimos evaluar cómo afectan todos los factores descritos en la primera parte a una muestra más homogénea de pacientes como son los carcinomas infiltrantes para los que fue diseñado el protocolo.

En la figura 6 se muestran de forma esquemática los objetivos del estudio.



**Figura 6:** Esquema de los objetivos principales del estudio

### 2.1.1. Ámbito y duración:

Se diseñó un estudio de tipo observacional, longitudinal, de cohortes retrospectivas, que incluía a pacientes intervenidas de cáncer de mama mediante cirugía conservadora en el Complejo Hospitalario de Navarra entre el 1 de enero de 2004 y el 31 diciembre de 2015, con diagnóstico definitivo de carcinoma infiltrante o carcinoma ductal in situ.

### 2.1.2. Selección de pacientes:

La muestra de pacientes se seleccionó entre las pacientes tratadas de cáncer de mama en el Complejo Hospitalario de Navarra entre los años 2004 a 2015. La mayor parte eran remitidos desde el Programa de Cribado de Cáncer de Mama (PCCM), derivados desde su médico de Atención Primaria o desde Ginecología. Las pacientes eran sometidas a exploración clínica y a estudio radiológico completo y a las biopsias necesarias para lograr un diagnóstico. En relación a ellas, el cirujano establecía la indicación quirúrgica o bien el caso era tratado en el Comité Multidisciplinar.

### 2.1.3. Protocolo de estudio del margen intraoperatorio:

Este protocolo se aplicaba a todas las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico conservador que tenían diagnóstico preoperatorio de carcinoma infiltrante. El protocolo se iniciaba tras la extracción del espécimen quirúrgico, con una cuidadosa palpación del mismo por parte del cirujano. Previamente había sido marcado mediante clips para orientarlo adecuadamente. En caso de ser una lesión no palpable, el espécimen era remitido al servicio de radiología para comprobar la inclusión de la lesión. Posteriormente se llevaba a cabo el estudio anatomopatológico intraoperatorio:

### 2.1.3.1 Estudio anatomopatológico:

- Intraoperatorio: En todos los casos se pincelaba el espécimen con tinta china y se llevaba a cabo una evaluación patológica **macroscópica** de los márgenes por parte del patólogo. En el caso de que en alguno de los procedimientos postextracción se considerara que el margen estaba próximo o afectado por el tumor, se procedía a la ampliación intraoperatoria del margen correspondiente. En casos de duda por lesiones inesperadas, se hacía un corte por congelación de la zona dudosa. En las pacientes sometidas a ampliación intraoperatoria, el espécimen de la ampliación también era orientado con clips y puntos, y el margen definitivo era pincelado con tinta china, para ser evaluado de manera similar al margen quirúrgico inicial.

- Estudio patológico definitivo: En esta segunda fase se llevaba a cabo una evaluación patológica **microscópica**. Se consideró que el margen estaba afecto si se encontraba tinta china en contacto con el tumor (**Ink on tumor**). Primero se recogió el estado del margen quirúrgico en el espécimen, tal y como salía del quirófano (**margen quirúrgico inicial, MQI**). En las pacientes no sometidas a ampliación intraoperatoria este fue considerado como el **margen quirúrgico definitivo (MQD)**. En las sometidas a ampliación intraoperatoria, el estado del margen quirúrgico de la ampliación fue el que se consideró como MQD.

## 2.2. Población de estudio:

La población de interés la constituyen las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, tratadas mediante cirugía conservadora y no sometidas a neoadyuvancia.

### 2.2.1. Criterios de inclusión

Se requirió el cumplimiento de todos los siguientes criterios para ser incluido en el estudio:

#### **Muestra 1:**

- Diagnóstico definitivo de carcinoma infiltrante o carcinoma ductal in situ.
- Sometidas a cirugía conservadora de mama.
- Intervención quirúrgica entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2015, en el Complejo Hospitalario de Navarra.

#### **Muestra 2:**

- Diagnóstico definitivo de carcinoma infiltrante.
- Sometidas a cirugía conservadora de mama con criterio oncológico y radical.
- Sometidas al análisis intraoperatorio del margen según el protocolo de nuestro hospital.
- Intervención quirúrgica entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2015, en el Complejo Hospitalario de Navarra.

### 2.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron de la muestra las pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios de exclusión:

#### **Muestra 1 y 2:**

- Cirugía conservadora por diagnóstico definitivo distinto a carcinoma infiltrante o in situ de mama (diagnóstico distinto a carcinoma infiltrante en la muestra 2).
- Sometida a mastectomía de entrada como tratamiento del cáncer de mama.
- Recidivas tumorales ipsilaterales.
- Pacientes sometidas a neoadyuvancia. En estas pacientes tanto la evaluación de los márgenes como la evaluación de la recidiva posterior tienen connotaciones especiales que nos obligan a considerarlas de manera separada.
- Pacientes con metástasis al diagnóstico.
- Ausencia de información relativa al estudio anatomopatológico.

### 2.2.3. Inclusión de pacientes con tumores bilaterales o multifocales

Las pacientes con tumores bilaterales sincrónicos fueron incluidas como dos casos, siempre que ambos cumplieran los criterios de inclusión y no presentaran criterios de exclusión. Cuando existía multifocalidad del tumor en una mama, se incluyó para el análisis al de mayor tamaño.

### 2.2.4. Tamaño muestral

Los pacientes que reunían los criterios de selección expuestos previamente eran 1054.

## **2.3. Fuente de información**

Los casos se seleccionaron entre las pacientes intervenidas en esos años en el Complejo Hospitalario de Navarra (CHN). Los datos correspondientes a las variables clínicas, terapéuticas y de seguimiento, se obtuvieron de la historia clínica informatizada. Para obtener los datos anatomopatológicos, se revisaron los informes de Anatomía Patológica.

## **2.4. Definición de variables**

A continuación, se detallan las variables recogidas en el estudio.

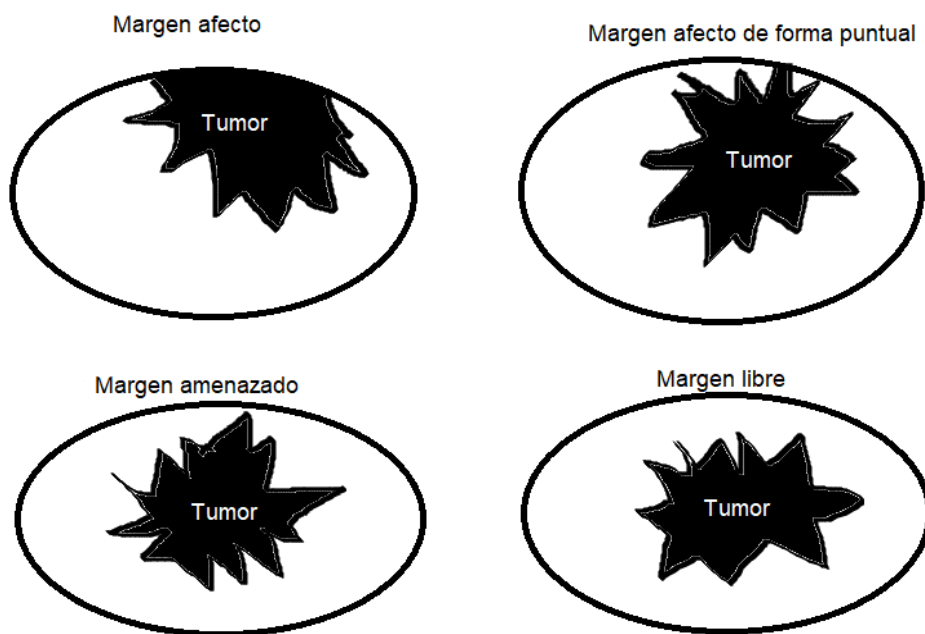
### **2.4.1 Variables independientes**

- a) **Estado del margen definitivo (tras la evaluación patológica definitiva):** Se creó una variable dicotómica que clasificó los márgenes definitivos como margen afecto o libre. En las pacientes no sometidas a ampliación intraoperatoria, el MQI fue considerado como MQD tal y como salía del quirófano. En las sometidas a ampliación intraoperatoria, el estado del margen quirúrgico de la ampliación fue el que se consideró como MQD.
- *Margen afecto:* Se consideró que el margen estaba afecto cuando se encontró tumor en contacto con el margen quirúrgico teñido. Esta definición se empleó tanto para carcinoma infiltrante como para carcinoma intraductal, a lo largo de todo el periodo de estudio.
  - *Margen libre:* Los casos en los que no existe tumor en contacto con el margen teñido.



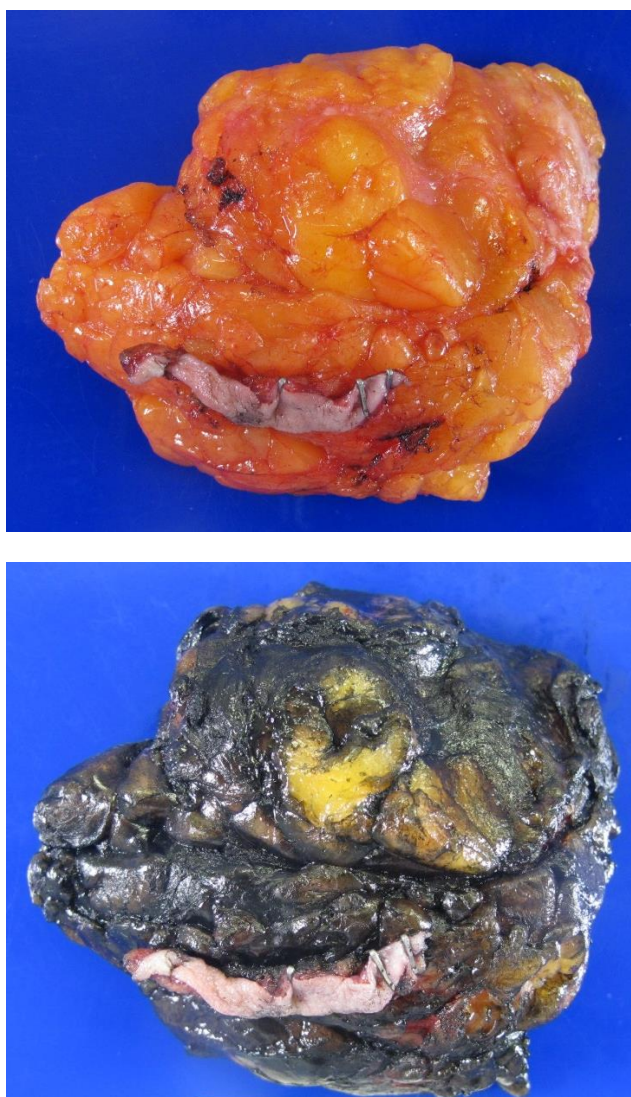
- *Margen amenazado*: Cuando se realiza la evaluación macroscópica intraoperatoria, el patólogo en ocasiones indica que no aprecia claramente una correcta distancia entre el tumor y el margen teñido.
- *Distancia al margen libre, en milímetros*. Se considera la menor distancia entre el tumor y el margen quirúrgico.

A continuación, se muestran los distintos estados del margen quirúrgico de forma esquemática (figura 7).

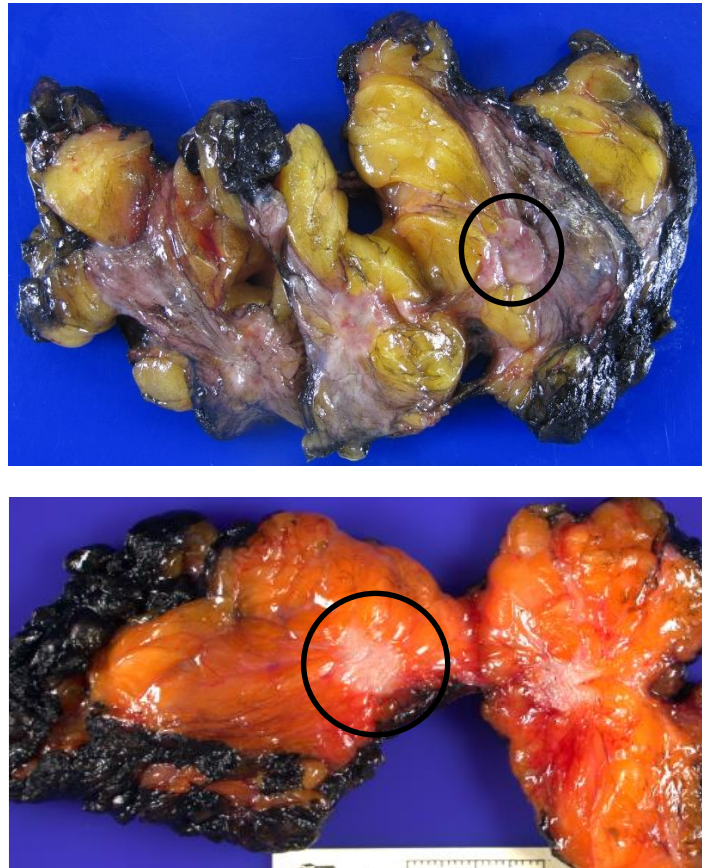


**Figura 7:** Estado del margen en cirugía conservadora de mama.

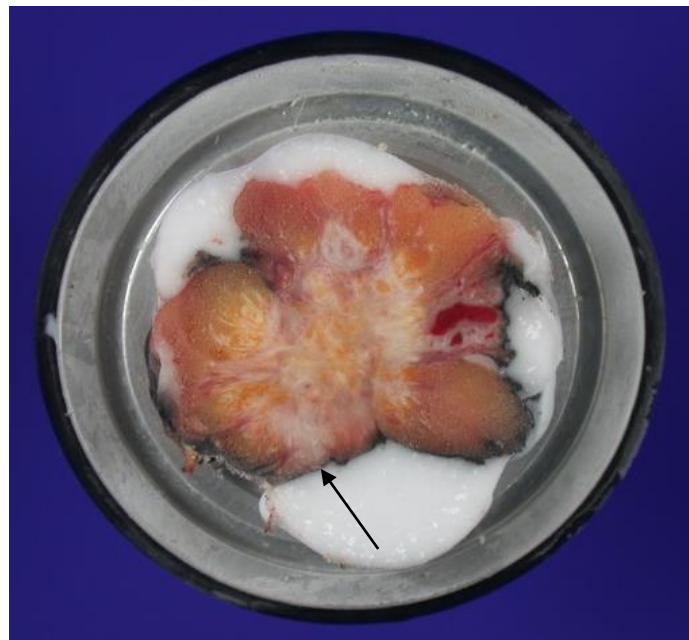
En las siguientes figuras se muestran imágenes reales de especímenes de segmentectomías con ejemplos de margen libre, amenazado y afecto (figuras 8-10).



**Figura 8:** A) Segmentectomía marcada con clips quirúrgicos. B) Aspecto tras la tinción con tinta china.



**Figura 9:** Análisis macroscópico intraoperatorio del espécimen. **A)** Se aprecia un **margen libre**. **B)** La distancia entre el tumor y la tinta china está **comprometida o amenazada**, podrían estar en contacto.



**Figura 10:** Sección de una pieza donde se aprecia un **margen afecto**, con claro contacto entre el tumor y el margen quirúrgico teñido con tinta china. Se trata de un corte por congelación.

## 2.4.2. Factores de confusión y variables modificadoras del efecto

### **2.4.2.1. Variables demográficas y clínicas:**

- Edad y sexo. Fecha de diagnóstico del cáncer.
- Antecedentes familiares y personales de cáncer de mama.
- Antecedentes personales de patología benigna de mama: Fibroadenoma, cicatriz radial, lesiones premalignas con o sin atipia, etc.
- Mujer pre-postmenopáusica.
- Paciente procedente del Programa de Cribado de Cáncer de Mama (PCCM).
- Tumor palpable o no palpable.
- Lateralidad de mama afectada, cuadrante afecto.

### **2.4.2.2. Método de estudio tumoral preoperatorio:**

- Mamografía, ecografía, resonancia magnética. Se recogió si se realizó o no.
- Características tumorales radiológicas: Nódulo, distorsión, calcificaciones, etc.
- Tamaño tumoral radiológico, medido en milímetros.
- Radiografía intraoperatoria del espécimen. Se realizó cuando el procedimiento quirúrgico era dirigido por arpón, para comprobar la integridad del mismo y la inclusión de la lesión en el espécimen quirúrgico.

### 2.4.2.3. Técnica quirúrgica y método de evaluación del margen empleado:

#### -Técnica quirúrgica empleada:

Se incluyeron pacientes sometidas a **cirugía conservadora**. Se especificó si se realizó segmentectomía, tumorectomía o biopsia quirúrgica. Aunque el diagnóstico inicial fuera benigno o no tuviera un diagnóstico claro, todas las pacientes incluidas tuvieron diagnóstico definitivo de carcinoma (infiltrante o in situ).

También se recogió el procedimiento quirúrgico realizado sobre la axila (**linfadenectomía o estudio del ganglio centinela**), si este fue realizado.

- **Método de evaluación intraoperatoria** del margen empleado: Si se realizó análisis macroscópico en fresco, o no. Se recogió cual fue el resultado de la técnica: Margen libre, margen infiltrado o margen amenazado.
- **Ampliación intraoperatoria** de bordes. Si fue realizada, o no.
- Presencia o no de **tumor en la ampliación intraoperatoria**, y especificación del tipo de tumor encontrado en la ampliación (carcinoma infiltrante o intraductal).
- Si se realizó una **segunda intervención** para ampliación de márgenes, qué intervención se requirió (mastectomía o segmentectomía), y si se realizó una **tercera intervención**.
- Cual fue el **estado del margen** para cada una de las ampliaciones realizadas en estas segundas o terceras intervenciones.

#### 2.4.2.4 Características tumorales patológicas:

- **Tipo histológico tumoral preoperatorio.** Obtenido mediante biopsia con aguja gruesa, en los casos que esta fuera realizada.

- **Tipo histológico tumoral definitivo** (Tabla 1): Se clasificaron en las siguientes categorías, según la clasificación histológica de las neoplasias malignas de mama de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (61).

Carcinoma infiltrante de mama	Carcinoma in situ
Carcinoma ductal infiltrante (CDI)	Carcinoma ductal in situ (DCIS)
Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)	Enfermedad Paget asociada a DCIS
Carcinoma mixto	
Carcinoma papilar	
Carcinoma medular	
Carcinoma mucoide	
Carcinoma microinvasor	
Carcinoma tubular	
Otros	

**Tabla 1:** Tipos histológicos de cáncer de mama incluidos en la muestra de estudio, según la clasificación histológica de las neoplasias malignas de mama de la OMS (61).

- **Tamaño tumoral:** Se midió el tamaño del componente infiltrante y del componente intraductal, cuantificada en milímetros (mm), redondeada al decimal más próximo.

El **tamaño tumoral total** corresponde a la suma del tamaño de los componentes infiltrante e intraductal del tumor. Cuando un tumor infiltrante asocia componente intraductal, además del tamaño tumoral total, se especifican el tamaño del tumor infiltrante y el del componente intraductal. En el caso de las lesiones infiltrantes o intraductales puras, el “tamaño tumoral total” hace referencia al tamaño de la lesión correspondiente.

- **Estadio oncológico**, según la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), octava edición (62). Se recogieron las siguientes variables: estadio tumoral patológico (pT), estadio ganglionar patológico (pN), metástasis a distancia (M).

- **Grado nuclear** histológico: El método de graduación histológica fue la modificación de Nottingham del sistema de Scarff-Bloom-Richardson (tabla 2): Grado 1 (bajo, favorable), grado 2 (intermedio, moderadamente favorable), grado 3 (alto grado, desfavorable).

<b><u>Grado Histológico Scarff-Bloom-Richardson Modificado</u></b>
<b>Formación tubular:</b> 1 punto: >75% 2 puntos: 10-75% 3 puntos: <10%
<b>Pleomorfismo nuclear:</b> 1 punto: Pequeño, células uniformes 2 puntos: Moderado aumento en tamaño/variación 3 puntos: Variación marcada
<b>Índice mitótico:</b> 1 punto: 0-7 mitosis/10 HPF 2 puntos: 8-14 mitosis/10HPF 3 puntos: >15 mitosis/10HPF
Puntuación 3-5: Bien diferenciado ( <b>Grado I</b> ) Puntuación 6-7: Moderadamente diferenciado ( <b>Grado II</b> ) Puntuación 8-9: Pobremente diferenciado ( <b>Grado III</b> )

**Tabla 2:** Grado histológico: Modificación de Nottingham del sistema de Scarff-Bloom-Richardson(62)

- **Estadificación regional ganglionar:** Número de ganglios linfáticos disecados, especificando cuantos fueron ganglios centinelas. Estos datos solo fueron evaluados en los tumores infiltrantes, por lo que esta variable no fue incluida el estudio de la muestra global de pacientes.

Para la detección del ganglio centinela (GC) en axilas clínicamente negativas se realiza una inyección peritumoral o periareolar de un radiotrazador marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ . Una linfogramagrafía permite detectar preoperatoriamente la localización y número de GC. En cuanto a la técnica de estudio anatomopatológico del GC, se realizó mediante el método histológico convencional o mediante el método OSNA (“One Step Nucleic Acid Amplification”, que mide de forma cuantitativa el mRNA de la CK-19 existente en el ganglio centinela).

De acuerdo con el sistema TNM de estadificación (62) y sus equivalencias en número de copias de ARNm-CK19, los GC afectados se clasificaron, según el método de estudio: **Macrometástasis** (pN1,  $\geq 2\text{mm}$  de diámetro o si cuantifica  $>5000$  copias mRNA/ $\mu\text{l}$  cuando se emplea el método OSNA), **micrometástasis** (pNmic, tamaño entre  $0,2\text{-}2\text{mm}$  de diámetro, o si se detectan  $>200$  células tumorales en un corte o entre  $250\text{-}5000$  copias mRNA/ $\mu\text{l}$  mediante el método OSNA) y **células tumorales aisladas** (pN0 [mol+], tamaño  $\leq 0,2\text{mm}$  de diámetro, o si se detectan  $<200$  células en un corte de tejido, o  $100\text{-}250$  copias de mRNA/ $\mu\text{l}$ ).



#### 2.4.2.5. Parámetros moleculares del tumor:

- **Receptores hormonales.** Expresión de receptores de estrógenos y progestágenos, determinados por inmunohistoquímica (IHQ).

- **Índice de proliferación celular Ki-67,** determinado por IHQ. Este dato empezó a estudiarse en nuestra serie a partir del año 2010. Se empleó el punto de corte para definir su positividad en 14%.

- **Sobre-expresión del oncogen HER2.** Determinado por IHQ. En casos de IHQ dudosa (++)/+++), se realizaron técnicas de hibridación fluorescente in situ (FISH) o hibridación in situ cromogénica con plata (SISH) en algunos casos.

- **Fenotipo molecular.** Se emplearon los subtipos moleculares establecidos por la Conferencia de St Gallen en 2015 (63). Se definieron 4 grupos clínicos con distinto pronóstico, clasificados según su expresión de receptores hormonales de estrógenos (RE) y progesterona (RP), positividad de HER2 y de Ki67.

El grupo **Luminal A-like** corresponde a RE (+) y/o RP (+), HER2 (-), Ki67<14%. El grupo **Luminal B** se definió como RE (+), RP (+/-), HER2 (+/-), Ki67>14%; el grupo **Triple negativo** se define por RE (-), RP (-), HER2 (-); y por último el subtipo **HER 2**, si solo era positivo para HER2.

#### 2.4.2.6. Tratamientos complementarios:

- **Radioterapia.** Irradiación mamaria completa, con régimen convencional de 25 dosis de 2 Grays (Gy). La mayoría de veces se administró sobreimpresión del lecho tumoral (Boost), con dosis adicional de 10-16 Gy, aunque en ocasiones se administró una pauta hipofraccionada.

- **Quimioterapia adyuvante:** Regímenes basados en antraciclinas, taxanos, antraciclinas y taxanos, taxanos y derivados del platino, u otros.

- **Tratamiento biológico:** Se administró Trastuzumab a pacientes con tumores infiltrantes, HER2 positivo.

- **Tratamiento hormonal:** Inhibidores de la aromatasa (anastrozol, exemestano, letrozol), moduladores selectivos de receptores de estrógeno (tamoxifeno, toremifeno), degradador selectivo de receptor de estrógeno (fulvestrant).

#### 2.4.3. Variables estudio recurrencia:

- **Recidiva locoregional (RL)**, es definida como la reaparición de tejido tumoral de las mismas o distintas características al primario, en la misma localización mamaria que el tumor primario (recidiva local). También se recogió la recidiva axilar, considerándose como recurrencia regional. Se recogió la fecha en la que se detectó la recurrencia.

- **Metástasis a distancia.** Se recogió la fecha de detección de enfermedad en órganos a distancia de la mama, así como su localización.

- **Mortalidad.** Se recogió la fecha de exitus de las pacientes fallecidas a lo largo del periodo de seguimiento, especificando si la muerte fue debida al cáncer de mama o a otra causa. Así se distinguió la mortalidad global de la mortalidad específica por cáncer de mama, aunque no se realizó un estudio de supervivencia como tal, ya que no era objetivo de este trabajo. Se recogió si la paciente antes de fallecer o en la última revisión se encontraba libre de enfermedad o tenía recidiva (local o a distancia), y se realizó un análisis descriptivo de estos resultados. El seguimiento finalizó en diciembre de 2017.

## 2.5. Manejo de los datos

Los datos se recogieron en una base de datos de MS Access diseñada para el estudio (Anexo1: Base de datos Access, hoja de recogida de datos). Se registraron por cada paciente, todos los datos correspondientes a las variables especificadas en el apartado previo.

## 2.6. Análisis de los datos

Los datos fueron exportados desde la base de datos de Access a SPSS (IBM SPSS Statistics, Versión 25), desde donde se realizó el análisis estadístico.

1. Se realizó **un estudio descriptivo de todas las variables**, en la muestra global de pacientes. Se presentaron media, mediana, desviación estándar (DE) y rango en el caso de las variables cuantitativas y proporciones en las cualitativas.

2. Para el análisis de la precisión de nuestro protocolo de evaluación intraoperatoria del margen se llevó a cabo un **estudio de sensibilidad y especificidad**. La sensibilidad se definió como resultados verdaderos positivos/(verdaderos positivos + falsos negativos), mientras que la especificidad se definió como resultados verdaderos negativos/ (verdaderos negativos + falsos positivos). El valor predictivo positivo se definió como resultados verdaderos positivos/(verdaderos positivos + falsos positivos), mientras que el valor predictivo negativo se definió como resultados verdaderos negativos/(verdaderos negativos + falsos negativos).

3. Para estudiar los **factores de riesgo asociados al margen afecto**, se realizó primero un estudio bivalente, comparando las variables cuantitativas mediante la prueba t de Student o Anova, o sus equivalentes no paramétricos (prueba U de Mann-Whitney). Para las variables cualitativas se emplearon la prueba  $\chi^2$  de Mantel-Haenszel con la corrección de

continuidad de Yates si en una de las celdas el valor esperado oscilaba entre 3 y 4, y se empleó la prueba exacta de Fisher cuando en alguna de las casillas el valor esperado fue menor de 3 individuos. Posteriormente, para identificar las variables más importantes, se realizó un análisis multivariante mediante un test de regresión logística. Para ello se emplearon las variables identificadas como predictoras de margen afecto en el análisis bivariable, y otras variables de interés identificadas en la literatura.

4. Para valorar los **factores de riesgo asociados a la recidiva local**, primero se realizó un análisis bivariable mediante regresión de Cox, estableciendo la razón de riesgos (hazard ratio, HR) para cada una de las posibles variables de confusión. Posteriormente, se seleccionaron las variables con HR significativos en el estudio univariante para realizar el análisis multivariante. Para ello se realizó un análisis de supervivencia mediante un modelo de los riesgos proporcionales o regresión de Cox. Se realizaron curvas de Kaplan Meyer y pruebas de Log-Rank para comparar la incidencia acumulada de recidiva entre dos o más grupos.

El valor considerado estadísticamente significativo fue p-valor <0,05.

## **2.7. Control de calidad**

Para minimizar errores en la recogida de datos, se empleó una base de datos con listas desplegables. Se realizó un control de calidad analizando variable a variable los datos ausentes, recuperando los datos no introducidos o mal introducidos por error.

## **2.8. Aspectos éticos y protección de datos**

Antes de comenzar el estudio, se presentó el proyecto al Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro Hospital (CEIC), quien emitió un informe favorable. Se adjunta copia de dicho informe (Anexo 2).

## **2.9. Financiación**

Este estudio no ha recibido ayuda económica ni financiación externa.

**AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y  
RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
TRATADAS CON CIRUGÍA CONSERVADORA**

**3. RESULTADOS**

## 3. 1. MUESTRA 1

### 3.1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO DE ESTUDIO

Se recogieron 1054 pacientes que reunían los criterios de inclusión. A continuación, se detallan las principales características de la muestra 1.

#### 3.1.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS

La **edad media al diagnóstico** fue 58,17 años (DE 12,58), la mediana de edad fue 57,13 años. El percentil 10 de la muestra se situó en 42,7 años, y el percentil 90, en 76,2 años. El rango fue 68,5; siendo la paciente más joven de 26 años, y la mayor, de 94. La distribución de la edad de la muestra se observa en la figura 11. Durante el periodo estudiado, hubo 2 pacientes de sexo masculino (0,2%).

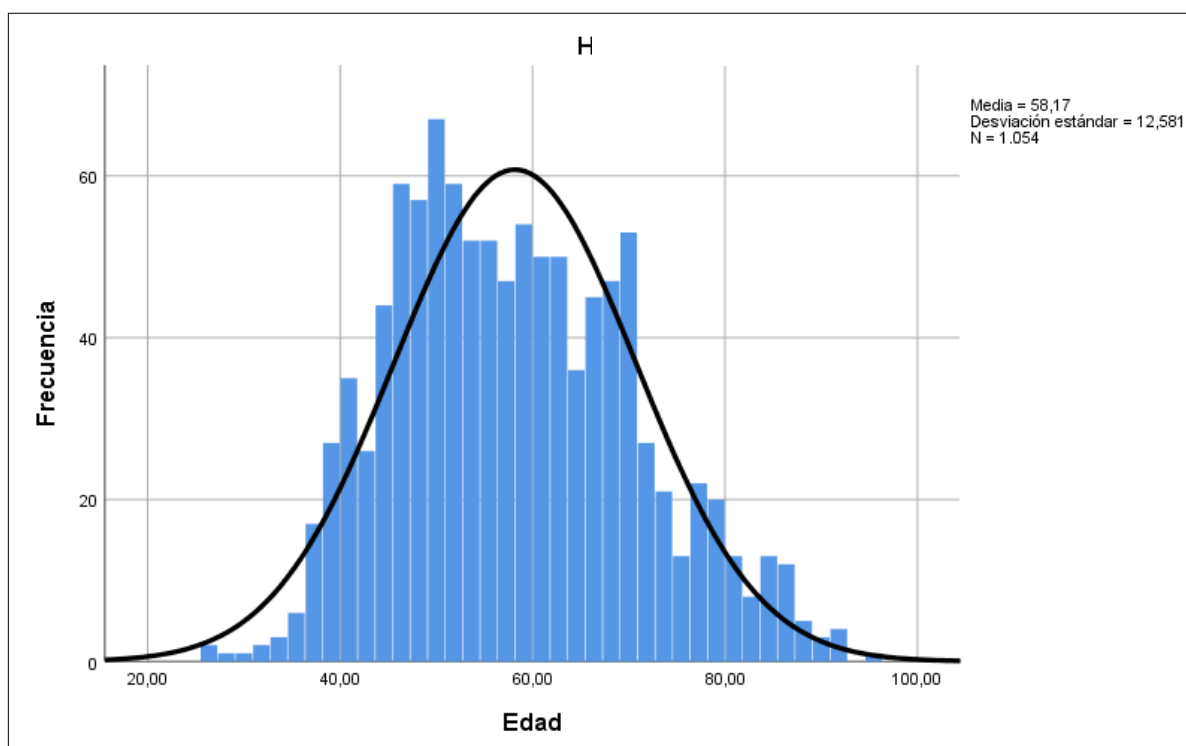


Figura 11: Distribución de la edad de la muestra

Un 24,7% de las pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer de mama (260 pacientes). Un 3,8% de la muestra tenía antecedentes personales de cáncer de mama contralateral (41 pacientes).

Un 12,9% de las pacientes (136) tenían antecedentes personales de patología benigna de mama. Dentro de este grupo se incluyeron desde cicatrices radiales, a tumores benignos como fibroadenomas, lesiones premalignas con o sin atipia, etc., sin tener en cuenta si habían sido operadas previamente por dicho motivo, o no. El 31,4% de los tumores fueron diagnosticados en mujeres premenopáusicas (331/1054), y el 68,6% (723/1054) en pacientes postmenopáusicas.

Respecto a la presentación clínica, el 45,4% de las lesiones eran palpables (478/1054). Un 70,7% de las pacientes fueron originadas desde el Programa de Cribado de Cáncer de Mama (PCCM). Los tumores se distribuyeron algo más frecuentemente en el lado izquierdo respecto al lado derecho (51,3% vs 46,5%, respectivamente), y 23 pacientes (2,2%) fueron diagnosticadas de carcinoma de mama bilateral sincrónico. La localización mamaria más frecuente de los tumores fue el cuadrante superoexterno (36,3%; 383 pacientes), seguido de cuadrantes superiores (13,4%), y de otras localizaciones menos frecuentes (cuadrantes externos 10,8%; cuadrante superointerno 10,2%). Las localizaciones más infrecuentes fueron la retroareolar (5,2%), cuadrantes internos (4,2%), y areolar (0,6%).

Las pruebas diagnósticas realizadas se muestran en la tabla 3. Al 99,7% de las pacientes se les realizó una mamografía, y al 98,3% una ecografía. A un 36,3% de las pacientes se les realizó una resonancia magnética. Solo a un 14,2% de las pacientes se les realizó punción-aspiración con aguja fina (PAAF), en cambio, a un 90,8% se les realizó una biopsia con aguja gruesa.



Prueba diagnóstica	% (n)
<b>Mamografía</b>	99,7 (1051)
Media de tamaño de la lesión, mm (SD)	13,44mm (13,2)
Mediana de tamaño; rango; valor mínimo-máximo, mm	10,0; 99,9; 0,1-100
Imagen sospechosa de malignidad	90,5 (954)
Presencia de microcalcificaciones	28,7 (303)
Imagen nódulo aislado	50,4 (531)
Imagen normal	4,1 (43)
<b>Ecografía</b>	98,3 (1036)
Media de tamaño, mm (SD)	13,93mm (8,9)
Mediana de tamaño; rango; valor mínimo-máximo, (mm)	12,0; 99,9; 0,1-100
Imagen sospechosa de malignidad	75,8 (799)
Imagen nódulo aislado	74,6 (786)
Imagen normal	17,9 (189)
<b>Resonancia Magnética</b>	36,3 (383)
Media de tamaño, mm (SD)	19,09mm (10,6)
Mediana de tamaño; rango; valor mínimo-máximo (mm)	17,0; 74,9; 0,1-75
Imagen nódulo aislado	28,9 (305)
<b>Punción-aspiración con aguja fina (PAAF)</b>	14,2 (150)
Malignidad	10,9 (115)
Benignidad	2,3 (24)
<b>Biopsia con aguja gruesa (BAG)</b>	90,8 (957)
Malignidad	88,4 (932)
Benignidad	1 (11)

**Tabla 3:** Pruebas diagnósticas realizadas preoperatoriamente.

Aunque todas las pacientes incluidas tenían diagnóstico de carcinoma en la histología definitiva, los diagnósticos preoperatorios obtenidos por biopsia con aguja gruesa (BAG) fueron los siguientes: 784 carcinomas infiltrantes (74,4%), 150 carcinomas intraductales (14,2%) y el resto no tenían diagnóstico de malignidad: 23 fueron benignos (2,2%), y 49 casos (4,6%) no tenían diagnóstico preoperatorio: El motivo de no disponer de diagnóstico preoperatorio en 23 casos fue que el resultado de la BAG fue dudoso, y en 26 esta no pudo ser realizada por motivos técnicos.

Procedimientos dirigidos y radiografía intraoperatoria del espécimen: El 64,2% de los procedimientos realizados fueron dirigidos mediante arpón metálico (677). Cuando el procedimiento quirúrgico era dirigido, el 98,2% de las veces se realizó una radiografía del espécimen (665/677 pacientes) para comprobar la integridad del arpón y la inclusión de la lesión en la pieza. Hubo 12 casos con procedimiento dirigido (1,8% de los procedimientos dirigidos) a los que no se realizó radiografía intraoperatoria, por no disponibilidad técnica o por decisión del cirujano. Aunque el objetivo de la radiografía no era evaluar el estado del margen, 32 de los 677 casos dirigidos mediante arpón (4,7%) motivaron una ampliación intraoperatoria del margen por considerarse que la lesión no estaba completamente incluida en la pieza.

### **3.1.1.2. VARIABLES QUIRÚRGICAS**

#### **CIRUGÍA CONSERVADORA DE MAMA COMO TRATAMIENTO DEL TUMOR**

En esta primera muestra general se empleó una definición más laxa de “cirugía conservadora”, incluyendo todas las pacientes no sometidas a mastectomía y con diagnóstico definitivo de carcinoma. De este modo, en este grupo se incluyeron tanto segmentectomías o tumorectomías ampliadas, como tumorectomías sin criterios de malignidad y biopsias quirúrgicas, con objetivo de estudiar cómo influye esta variabilidad sobre el MA y la RL.

Las intervenciones se distribuyeron de la siguiente forma: De las 1054 pacientes intervenidas, 1025 (97,2%) fueron sometidas a una segmentectomía o tumorectomía ampliada. A 20 pacientes (1,9%) se les realizó una tumorectomía sin criterios de malignidad, y a 9 pacientes (0,9%) una biopsia quirúrgica. Los procedimientos quirúrgicos llevados a cabo sobre la axila (linfadenectomías y biopsias selectivas del ganglio centinela) se desarrollarán en la descripción de la muestra 2.

### 3.1.1.3. ESTADO DEL MARGEN

#### **Evaluación intraoperatoria del margen:**

-Análisis macroscópico patológico: Se realizó en el 78,3% de los pacientes (825 de 1054). A 229 pacientes no se les realizó una evaluación intraoperatoria del margen: 132 por diagnóstico preoperatorio de carcinoma intraductal o presentarse como microcalcificaciones, y 97 por no disponibilidad técnica.

El resultado del análisis intraoperatorio se expondrá en la segunda parte del estudio. La frecuencia global de margen definitivo afecto en esta muestra fue 10,7% (113 pacientes de 1054).

#### **Distancia al margen**

La variable “distancia al margen” hace referencia a la distancia en milímetros existente entre el tumor y el borde, antes de ampliarlo. Aunque es un dato importante en la bibliografía publicada, no hemos podido evaluarlo de forma adecuada por dos motivos: Por un lado, en el 14,3% de los pacientes no existía información relativa a la distancia del margen en el informe de Anatomía Patológica. Por otro lado, cuando se amplía el margen intraoperatoriamente (se amplió el margen del 33% de la muestra), no es posible medir la distancia definitiva entre el tumor y el margen quirúrgico, solo se puede decir si en el margen ampliado hay o no hay tumor. Debido a esto, solo se obtuvo información relativa a la distancia al margen en 555 pacientes (52,6% de la muestra). Dado que la pérdida de información es muy importante, no empleamos la variable distancia al margen para el estudio y únicamente se realizó una descripción de la misma en este apartado.

En la tabla 4 se aprecia que el 41,4% del total de tumores estaba en el grupo de 1.01-10mm de distancia entre el tumor y el margen quirúrgico. Un 10,4% de las lesiones se encontraban entre 0,1 y 1mm del margen, y 0,8% a más de 10mm del margen.

Distancia del tumor al margen	N (%)
0,1-1mm	110 (10,4%)
1,01-10mm	436 (41,4%)
Más de 10 mm	9 (0,8%)
No evaluados	499 (47,3%)
Total	1054 (100)

**Tabla 4:** Distribución de casos en función de la distancia del tumor al margen quirúrgico.

### 3.1.1.4. SEGUNDAS Y TERCERAS OPERACIONES

Aunque la frecuencia global de margen positivo fue de 113 pacientes sobre 1054 (10,7%), no todas ellas fueron reintervenidas para ampliación del margen en segundo tiempo: De las 113 pacientes con margen definitivo afecto, en 27 se desestimó la reintervención por ser pacientes ancianas o por tener una afectación del margen solo puntual (en tumores de bajo grado). Además, hubo 8 pacientes con bordes libres en el informe definitivo que fueron reintervenidas para ampliación de márgenes (tabla 5). En estos casos la decisión de ampliar se tomó por ser tumores de mal pronóstico o de alto grado, que tenían un borde definitivo libre, pero estaba muy próximo en uno o varios puntos del margen.

		Segunda intervención		
		No realizada	Realizada	Total
Margen	Libre	933	8	941
Definitivo	Afecto	27	86	113
	Total	960	94	1054

**Tabla 5:** Reintervenciones quirúrgicas, subdivididas por estado del margen definitivo

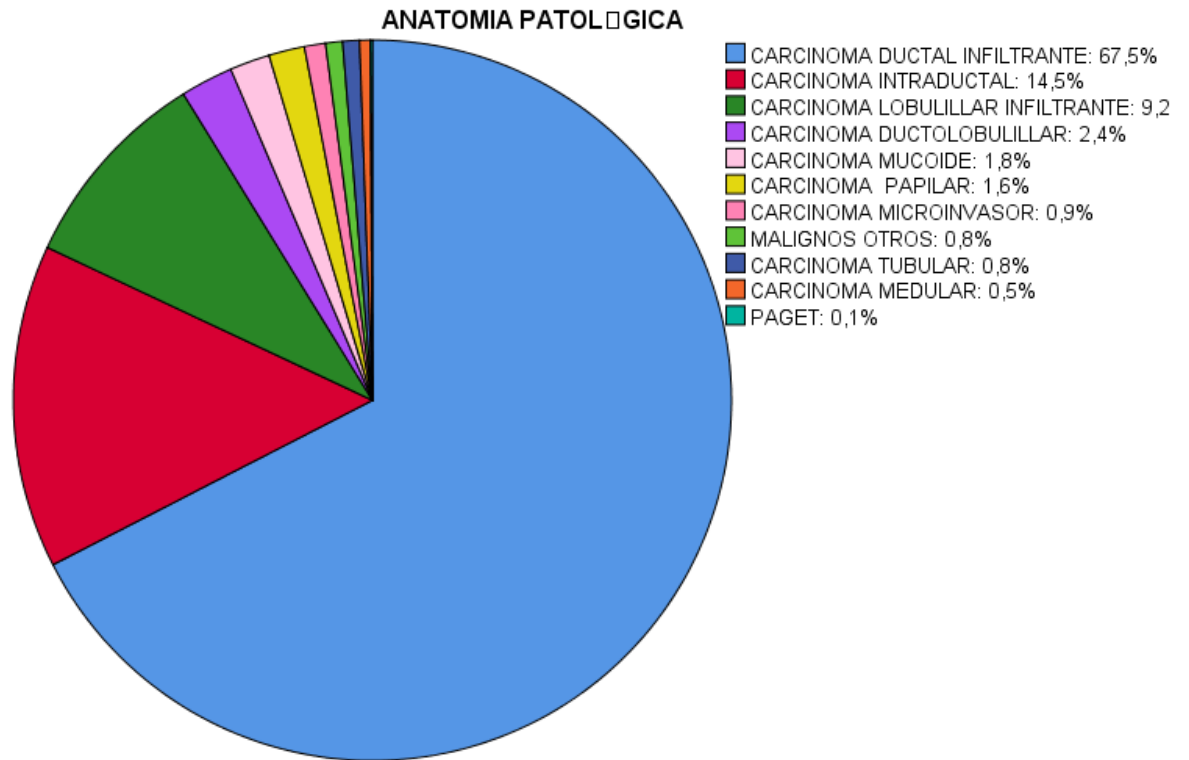
En total se llevaron a cabo 94 reoperaciones. A 14 de ellas se les realizó una mastectomía, y a las 80 restantes, una nueva cirugía conservadora de mama. De estas 80 pacientes, en 32 no se encontró tumor en el espécimen, y en 48 sí que se encontró. De estas 48, 33 tenían el margen libre, y 15 pacientes persistían teniendo bordes afectos (3 por carcinoma infiltrante, 11 por DCIS, 1 por DCIS e infiltrante).

De las 15 pacientes con bordes afectos tras la 2ª intervención, 10 de ellas fueron intervenidas por tercera vez para conseguir un margen definitivo libre. Se realizaron 7 mastectomías y 3 cirugías conservadoras. 1 paciente persistió teniendo el margen afecto tras la tercera segmentectomía, por lo que se intervino por 4ª vez, y se realizó una mastectomía.

Respecto a la histología de los 94 tumores que fueron reintervenidos, 76 eran carcinomas infiltrantes, y 18 DCIS. Globalmente la proporción de DCIS fue mayor (11,7%) que los infiltrantes (8,4%).

### **3.1.1.5. VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS**

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (67,5% de la muestra). El carcinoma intraductal y el lobulillar infiltrante fueron los otros diagnósticos más frecuentes. La distribución de los tipos histológicos de la muestra puede observarse en la tabla 6 y en la figura 12.

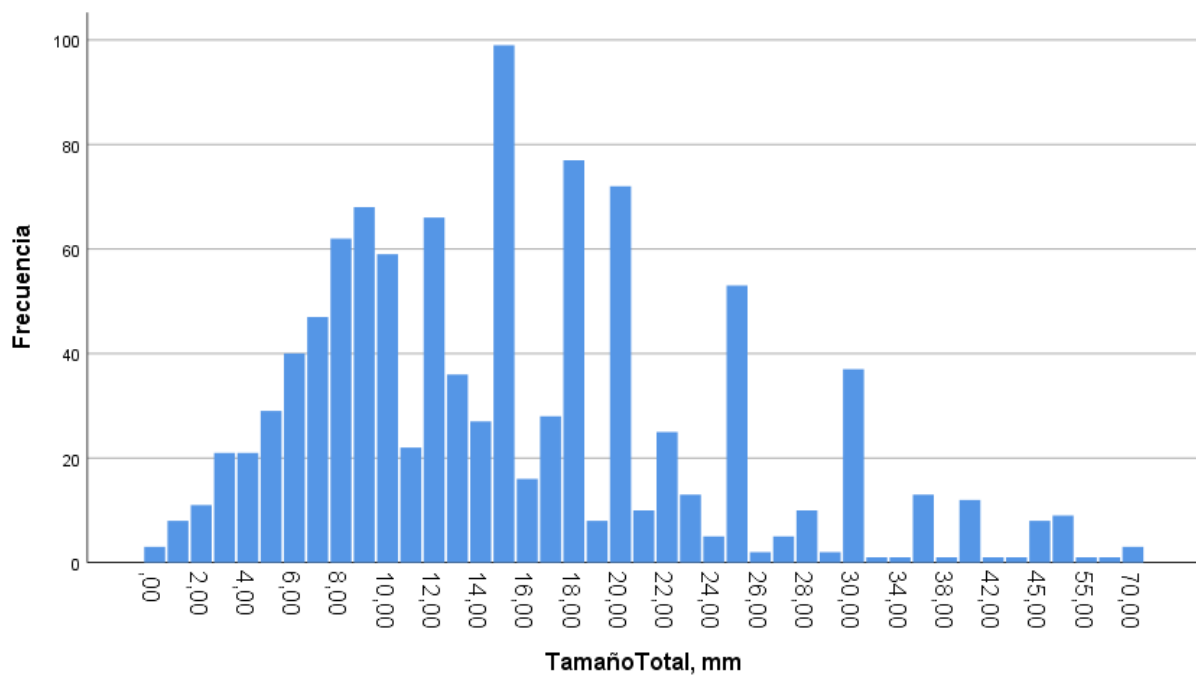


**Figura 12:** Distribución de los tipos histológicos definitivos de la muestra de estudio.

Tipo histológico definitivo	N (%)
Carcinoma ductal infiltrante	711 (67,5)
Carcinoma intraductal	153 (14,5)
Carcinoma lobulillar infiltrante	97 (9,2)
Carcinoma ducto-lobulillar	25 (2,4)
Carcinoma mucoide	19 (1,8)
Carcinoma papilar	17 (1,6)
Carcinoma microinvasor	10 (0,9)
Carcinoma tubular	8 (0,8)
Carcinoma medular	5 (0,5)
Enfermedad de Paget asociado a DCIS	1 (0,1)
Otros malignos	8 (0,8)
Total	1054 (100)

**Tabla 6:** Tipos histológicos en la muestra del estudio.

Respecto al tamaño tumoral, la mediana de tamaño de las lesiones infiltrantes puras fue  $14,0 \pm 8,6$ mm, siendo la lesión de menor tamaño de 1mm, y la de mayor tamaño, de 55mm (rango=54). En cuanto a las lesiones intraductales puras, la mediana de tamaño fue  $10,5 \pm 14,4$ mm. La lesión DCIS de menor tamaño medía 1mm, y la mayor, 70mm (rango=69). Hubo 196 tumores infiltrantes que asociaban también un componente intraductal (18,6% del total). En estas lesiones, la mediana del tamaño total (componente infiltrante sumado al componente intraductal) fue  $15,0 \pm 8,8$ mm; siendo la lesión de menor tamaño de 0,1mm, y la de mayor tamaño, 68mm (rango=67,9). En la figura 13 se describe la distribución del tamaño total de las lesiones de la muestra.



**Figura 13:** Distribución del tamaño tumoral total de la muestra del estudio.

En la tabla 7 se describen las características histológicas e inmunohistoquímicas de los tumores de la muestra. Respecto al fenotipo molecular de los tumores infiltrantes, se realizó retrospectivamente una aproximación a los mismos, empleando los criterios de St Gallen de 2015.

<b>CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS</b>	<b>N (%)</b>
<b>Grado nuclear</b>	
I	315 (29,9)
II	471 (44,7)
III	250 (23,7)
No evaluado	18 (1,7)
<b>Receptores estrógenos positivos</b>	856 (81,2)
<b>Receptores progesterona positivos</b>	735 (69,7)
<b>Ki 67 positivo</b>	483 (45,8)
<b>Her2 positivo</b>	211 (20)
<b>Fenotipo molecular (St Gallen 2015)</b>	
Luminal A	385 (36,5)
Luminal B	323 (30,6)
Triple negativo	62 (5,9)
HER2	45 (4,3)
No evaluado	239 (22,7)
<b>pT</b>	
Intraductal	154 (14,6)
Microinvasor (pT1mi)	19 (1,8)
T1	709 (67,2)
• T1a (<5mm)	53 (5)
• T1b (6-10mm)	254 (24,1)
• T1c (11-20mm)	402 (38,1)
T2	165 (15,7)
T3	6 (0,6)
No estadiado	1 (0,1)



pN	
N0	586 (55,6)
N+	308 (29,2)
• N1mic	99 (9,4)
• N1	170 (16,1)
• N2	30 (2,8)
N3	9 (0,9)
NX	160 (15,2)
<b>Total</b>	<b>1054 (100)</b>

**Tabla 7:** Características histológicas e inmunohistoquímicas de los tumores de la muestra

### 3.1.1.6. TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

Un 94,6% de las pacientes recibió radioterapia postoperatoria. Un 73,2% de las pacientes recibió hormonoterapia, y un 41,6% recibió quimioterapia adyuvante. Las 31 pacientes que no recibieron ningún tratamiento adyuvante (quimioterapia, radioterapia ni hormonoterapia) eran de edad avanzada, por lo que se desestimó tratamiento complementario a la cirugía. Los tratamientos adicionales a la cirugía recibidos por las pacientes se resumen en la tabla 8.

<b>Resumen del tratamiento adyuvante</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Radioterapia	997	94,6
Hormonoterapia	772	73,2
Quimioterapia	438	41,6
Ninguno	31	2,9
<b>Combinaciones de tratamiento adyuvante recibido</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Radioterapia y hormonoterapia	394	37,4
Radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia	354	33,6
Radioterapia	171	16,2
Radioterapia y quimioterapia	78	7,4
Hormonoterapia	20	1,9
Hormonoterapia y quimioterapia	4	0,4
Quimioterapia	2	0,2

Ninguno	31	2,9
<b>Total</b>	<b>1054</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 8:** Datos del tratamiento adyuvante recibido por las pacientes.

Respecto a las pautas de quimioterapia, un 13,9% de la muestra recibió una combinación de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida. Un 11% se trató con una pauta de docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida. Un 4,6% de las pacientes recibió 6 ciclos de CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo). Un 1,2% de las pacientes fue tratada mediante fármacos biológicos (con trastuzumab). El 11% de la muestra recibió otras pautas de quimioterapia.

En cuanto a la hormonoterapia, un 29,3% de las pacientes fue tratada con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (tamoxifeno, toremifeno). El 43,7% restante recibió inhibidores de aromatasas (anastrozol, exemestano, letrozol).

### 3.1.7.7. DATOS DEL SEGUIMIENTO

En el conjunto de la muestra de 1054 pacientes, hubo una pérdida de 58 pacientes (5,5%) a lo largo del seguimiento: 5 por cambio de provincia o centro, y en 53 no se realizó seguimiento (por edad mayor, por decisión de la paciente, etc.). En estos casos el tiempo de seguimiento finalizó el día en que se vio en consulta por última vez. El tiempo de seguimiento de las pacientes se calculó desde la fecha de intervención quirúrgica hasta la fecha de la última consulta o la fecha de fallecimiento, en el caso de las pacientes fallecidas. La mediana de tiempo de seguimiento fue 42,04 meses (3,5 años). El tiempo de seguimiento mínimo fue de 0,89 meses, y el máximo, de 169,8 meses (14,1 años). El seguimiento finalizó en diciembre de 2017.

A lo largo del seguimiento se produjo recidiva local en 4,6% de los casos (48/1054). Además, se produjeron 2,2% metástasis a lo largo del seguimiento (22 pacientes), y 0,5% (5 pacientes) recidivas regionales (recidiva ganglionar). De las 71 pacientes fallecidas durante el periodo de estudio, la causa fue el cáncer de mama en 19 casos (1,8%). Estos eventos se detallan en la tabla 9.

Eventos durante el seguimiento	N	%
Recidiva locoregional		
Recidiva local	48	4,6
Recidiva ganglionar	5	0,5
Metástasis a distancia		
Hueso	7	0,7
Múltiple	6	0,6
Pulmón	4	0,4
Hígado	4	0,4
Cerebro	1	0,1
Mortalidad global	71	6,7
Muerte por cáncer de mama	19	1,8

**Tabla 9:** Recidivas y fallecimientos producidos durante el seguimiento

## 3.1. MUESTRA 1

### 3.1.2. FACTORES DE RIESGO DE MARGEN AFECTO

#### 3.1.2.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS GRUPOS “MARGEN LIBRE” Y

#### “MARGEN AFECTO”: ANÁLISIS BIVARIANTE

En la población global del estudio, de 1054 pacientes, hubo 113 con margen afecto (10,7%) y 941 con margen libre (89,3%). Se realizó un análisis bivariante comparativo entre el grupo con márgenes afectados y el grupo con márgenes libres para analizar los posibles factores predictivos de margen afecto:

Respecto a las variables clínicas y diagnósticas, la **edad mediana** del grupo de márgenes afectados fue significativamente menor que la del grupo de margen libre (52,9 vs. 57,3;  $p=0,008$ ). Realizándose una división de edades en grupos de mayores y **menores de 55 años**, el grupo de <55 años también tuvo mayor riesgo de márgenes afectados (13,2 vs 8,7%;  $p=0,023$ ). Además, las pacientes con **antecedentes personales de patología benigna de mama** tuvieron mayor riesgo de MA (22,1% vs. 9%;  $p=0,000$ ). La presencia de **microcalcificaciones en la mamografía** fue asociado a mayor tasa de MA en comparación con la ausencia de microcalcificaciones en la mamografía (16,5% vs. 8,3%;  $p=0,000$ ). Por otro lado, las **lesiones que no se presentaron como un nódulo en la ecografía** (manifestadas como calcificaciones, distorsión de la arquitectura, etc.) tuvieron significativamente mayor riesgo de MA que aquellas con imagen ecográfica nodular (19,9% vs. 7,9%;  $p=0,000$ ).

Las **lesiones** que clínicamente **no eran palpables** mostraron un riesgo de márgenes positivos significativamente mayor que los tumores que sí eran palpables (12,8% vs. 8,2%;  $p=0,019$ ). Generalmente las lesiones que no son palpables precisan la colocación de un arpón metálico para resecarlas de forma segura. En este sentido, cuando el **procedimiento quirúrgico fue dirigido** se encontró mayor riesgo de MA que cuando este no fue dirigido (12,3% vs. 8%,  $p= 0,039$ ).

La variable **ausencia de diagnóstico preoperatorio** fue un factor de riesgo de margen afecto. De los 29 pacientes en los que no se disponía de diagnóstico histológico preoperatorio (2,7% de los pacientes), un 62,1% tuvieron un borde definitivo afecto, respecto a un 9,3% en el grupo que sí tenían diagnóstico previo (OR=16,019; IC 95%=7,35-34,92;  $p=0,000$ ). Las pacientes con **diagnóstico preoperatorio de benignidad**, cuyo resultado definitivo de malignidad fue inesperado, tuvieron una tasa de MA de 30,4%. Este resultado fue significativamente mayor que la tasa de MA de las lesiones con diagnóstico preoperatorio de carcinoma intraductal (18,7%) o de carcinoma infiltrante (7,5%), con valor  $p=0,000$ .

El hecho de no evaluar los bordes de forma intraoperatoria presenta unas implicaciones importantes: **Cuando el espécimen no fue analizado intraoperatoriamente**, se encontró una fuerte asociación con la tasa de margen afecto (27,5%, respecto a 6,1% en el grupo de pacientes a las que sí se analizó intraoperatoriamente). De hecho, fue un factor de riesgo independiente de MA en el análisis univariante (OR=5,883;  $p= 0,000$ ).

Respecto a las variables relacionadas con el tumor, el **carcinoma intraductal** presentó 2,3 veces mayor riesgo de margen afecto que los carcinomas infiltrantes (18,2% vs. 9,4%;  $p= 0,001$ ). Además, el **tamaño tumoral total mayor** (sumado componente infiltrante e intraductal) fue identificado como factor de riesgo (mediana de 16,0 mm en el

grupo margen afecto, respecto a 14,0 mm en el grupo margen libre,  $p=0,002$ ). El análisis bivalente de los factores expuestos previamente se muestra en la tabla 10.

Características	Margen Definitivo Libre (N [%]) (N=941)	Margen Definitivo Afecto (N [%]) (N=113)	Odds Ratio (IC 95%)	Valor P
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS</b>				
Edad (mediana, DE)	57.34 ±12.7	52.93±11.5	58.17±12.6	<b>0.008</b>
Edad				
<55	414 (86.8%)	63 (13.2%)	1.605 (1.09-2.38)	<b>0.023</b>
>55	527 (91.3%)	50 (8.7%)	Ref.	
Menopausia				
Premenopáusica	287 (86.7%)	44 (13.3%)	1.453 (0.97-2.17)	0.068
Postmenopáusica	654 (90.5%)	69 (9.5%)	Ref.	
Antecedentes Familiares Cáncer mama				
Sí	228 (87.7%)	32 (12.3%)	1.236 (0.8-1.92)	0.341
No	713 (89.8%)	81 (10.2%)	Ref.	
Antecedentes personales cáncer mama				
Sí	36 (87.8)	5 (12.2)	1.164 (0.45-3.03)	0.795
No	905 (89.3)	108 (10.7)	Ref.	
Antecedentes personales patología benigna de mama				
Sí	106 (77.9)	30 (22.1)	2,847 (1.80-4.53)	<b>0.000</b>
No	835 (91)	83 (9)	Ref.	
Procedente PCCM				
Sí	665 (89.3)	80 (10.7)	1.006 (0.65-1.54)	1.000
No	276 (89.3)	33 (10.7)	Ref.	
Tumor palpable				
No	502 (87.2)	74 (12.8)	1.659 (1.10-2.50)	<b>0.019</b>
Sí	439 (91.8)	39 (8.2)	Ref.	
Mama afecta				
Derecha	435 (88.8%)	55 (11.2%)		0.468
Izquierda	484 (89.5%)	57 (10.5%)		
Ambas	22 (95.7%)	1 (4.3%)		
Localización Mama				

No CSE	597 (89%)	74 (11%)	1.093 (0.73-1.65)	0.746
CSE	344 (89.8%)	39 (10.2%)	Ref.	
<b>Microcalcificaciones en mamografía</b>				
Sí	253 (83.5)	50 (16.5)	2.180 (1.46-3.25)	0.000
No	684 (91.7)	62 (8.3)	Ref.	
<b>Imagen Ecográfica</b>				
Nódulo	724 (92.1)	62 (7.9)	0.344 (0.23-0.52)	0.000
Otros	201 (80.1)	50 (19.9)	Ref.	
<b>AP preoperatoria</b>				
Ca infiltrante	725 (92.5%)	59 (7.5%)		0.000
Ca intraductal	122 (81.3%)	28 (18.7%)		
Benignos	16 (69.6%)	7 (30.4%)		
<b>Diagnóstico Preoperatorio</b>				
No	11 (37.9)	18 (62.1)	16.019 (7.35-34.92)	0.000
Sí	930 (90.7)	95 (9.3)	Ref.	
<b>Procedimiento dirigido</b>				
Sí	594 (87.7)	83 (12.3)	1.616 (1.04-2.50)	0.039
No	347 (92)	30 (8)	Ref.	
<b>Evaluación intraoperatoria margen</b>				
No	166 (72.5)	63 (27.5)	5.883 (3.91-8.84)	0.000
Sí	775 (93.9)	50 (6.1)	Ref.	
<b>VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS</b>				
<b>Diagnóstico definitivo</b>				
Carcinoma intraductal	126 (81.8)	28 (18.2)	2.131 (1.34-3.40)	0.001
Carcinoma infiltrante	815 (90.6)	85 (9.4)	Ref.	
<b>Grado diferenciación</b>				
Alto (III)	228 (91.2)	22 (8.8)	0.756 (0.46-1.23)	0.261
Bajo (I, II)	697 (88.7)	89 (11.3)	Ref.	
<b>Índice de proliferación Ki 67</b>				
Negativo	84 (86.6)	13 (13.4)	1.256 (0.65-2.40)	0.492
Positivo	430 (89)	53 (11)	Ref.	
<b>Expresión HerB2</b>				
Negativo	683 (89.8)	78 (10.2)	1.033 (0.62-1.72)	1.000
Positivo	190 (90)	21 (10)	Ref.	
<b>Expresión RE</b>				
Negativo	110 (89.4)	13 (10.6)	1.031 (0.56-1.91)	0.922
Positivo	768 (89.7)	88 (10.3)	Ref.	
<b>Expresión RP</b>				
Negativo	215 (88.8)	27 (11.2)	1.122 (0.70-1.79)	0.629

Positivo	661 (89.9)	74 (10.1)	Ref.	
Tamaño tumoral total (mediana, DE)	14.00±9.5	16.00±10.0	15.54±9.6	0.002

DE= Desviación estándar; PCCM= Paciente procedente del Programa de Cribado de Cáncer de Mama; Ki 67= Marcador de proliferación celular ki 67; HerB2= Receptor tyrosin kinasa; RE= Receptor de estrógeno, RP= Receptor de progesterona. Ref= Valor de referencia.

**TABLA 10:** Análisis univariable de factores con riesgo de margen afecto en pacientes intervenidas de BCS.

### 3.1.2.2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS GRUPOS “MARGEN LIBRE” Y

#### “MARGEN AFECTO”: ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para realizar el estudio multivariante se seleccionaron las variables que resultaron significativas en el estudio bivariante (edad, antecedentes de patología benigna de mama, tumor palpable, microcalcificaciones en mamografía, imagen ecográfica, diagnóstico preoperatorio, procedimiento dirigido, evaluación intraoperatoria de bordes, diagnóstico definitivo, tamaño total), y además se tuvieron en cuenta otras variables de interés identificadas en la literatura (grado de diferenciación).

Se mantuvieron estadísticamente significativas las variables **edad, antecedentes personales de patología benigna mamaria, la ausencia de diagnóstico preoperatorio, la ausencia de evaluación intraoperatoria del margen, carcinoma intraductal y tamaño tumoral total**. Entre las variables categóricas, las que mostraron un valor OR mayor fueron la ausencia de diagnóstico preoperatorio (OR=5.889; IC 95%= 1.65-20.98) y la ausencia de realización de la evaluación intraoperatoria del margen (OR=6.198; IC 95%= 3.28-11.71). En cuanto a las variables numéricas, la **edad mayor se asoció a menor riesgo de MA**, es decir, por cada año de más, el riesgo de MA disminuyó un 2,2%. El **tamaño tumoral total mayor** se asoció a un incremento del riesgo de MA, de forma que, por cada milímetro, se aumentó el riesgo de MA en 4,1%.



La variable procedimiento dirigido rozó la significación estadística en el análisis multivariante. Además, en el modelo se incluyó la variable grado de diferenciación tumoral, pero no mostró correlación estadísticamente significativa con el margen afecto. Los resultados del estudio multivariable se muestran en la tabla 11.

VARIABLES	Odds Ratio (IC 95%)	Valor P
Edad, años	0.978 (0.96-0.99)	0.030
Antecedentes Personales patología benigna: Sí vs No	2.488 (1.42-4.35)	0.001
Tumor palpable: No vs Sí	1.082 (0.53-2.23)	0.831
Anatomía patológica: Carcinoma intraductal vs Carcinoma infiltrante	3.573 (1.67-7.62)	0.001
Grado diferenciación: Alto (III) vs bajo (I, II)	0.718 (0.40-1.30)	0.276
Microcalcificaciones en mamografía: Sí vs No	1.067 (0.56-2.04)	0.844
Imagen ecográfica: Nodular vs No nodular	0.623 (0.32-1.21)	0.164
Diagnóstico preoperatorio: No vs Sí	5.889 (1.65-20.98)	0.006
Procedimiento dirigido: Sí vs No	1.990 (0.91-4.35)	0.085
Evaluación intraoperatoria margen: No vs Sí	6.198 (3.28-11.71)	0.000
Tamaño tumoral, mm	1.041 (1.02-1.06)	0.000

**TABLA 11:** Análisis multivariante de factores de riesgo de margen afecto en pacientes intervenidas de BCS

## 3.1. MUESTRA 1

### 3.1.3. FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA LOCAL

#### **3.1.3.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS GRUPOS “RECIDIVA LOCAL” Y “SIN RECIDIVA LOCAL”: ANÁLISIS BIVARIANTE**

En la población global de la muestra, 48 de 1054 pacientes (4,55%) tuvieron recidiva local durante el tiempo de seguimiento. La incidencia acumulada de recidiva local a 2 años fue 0,1%, a 5 años 1,9% y a 10 años, 6,2%.

Se realizó un estudio de Regresión de Cox para analizar los potenciales factores de riesgo asociados a recidiva local (tabla 12), cuyos resultados se exponen a continuación.

Respecto al análisis de las variables demográficas, clínicas y diagnósticas, las pacientes que tenían **antecedentes de cáncer de mama**, tuvieron significativamente mayor riesgo de desarrollar una recidiva local a lo largo del seguimiento (9,8% respecto a 4,3% en las mujeres sin antecedentes de cáncer de mama), con HR= 3.515; IC 95%= 1.25-9.84, y valor  $p=0.017$ . El hecho de que las lesiones se manifestaran como **microcalcificaciones en la mamografía** preoperatoria se asoció significativamente con mayor recidiva local (6,3% vs 3,9% en lesiones sin microcalcificaciones, con HR= 1.946; IC 95%= 1.10-3.47;  $p=0.024$ ). Por otro lado, las **lesiones que no se presentaron como un nódulo en la ecografía** tuvieron mayor riesgo de recidiva local que las lesiones que fueron manifestadas como nódulos en la ecografía (8% vs 3,4%; HR= 2.287; IC 95%= 1.28-4.08;  $p=0.005$ ).

Aunque se ha considerado como un hallazgo, se encontró que, las lesiones que preoperatoriamente tenían un diagnóstico de benignidad (cuyo diagnóstico definitivo en todos los casos fue carcinoma), tuvieron un riesgo de recidiva local significativamente menor que los carcinomas intraductales o infiltrantes (0% vs 10% y 3,4% respectivamente, con valor  $p=0,002$ ). Este resultado es muy poco valorable y de difícil interpretación, ya que la variable diagnóstico preoperatorio tiene una distribución muy asimétrica, con solo 23 casos en el grupo de benignos (2,9% de la muestra), y sin ningún caso de recidiva en este grupo.

En el análisis de las variables quirúrgicas se encontró que el hecho de **no realizar la evaluación intraoperatoria de los bordes fue un factor de riesgo de recidiva local**. Las que no fueron sometidas a este análisis tuvieron 10% recidiva, respecto a 3% en las que si se realizó (HR= 3.695; IC 95%= 2.10-6.51;  $p=0.000$ ). Por otro lado, las pacientes con **margen definitivo afecto tuvieron mayor porcentaje de recidiva local** que aquellas con margen definitivo libre (8% versus 4,1% respectivamente), pero estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (HR= 1.792; IC 95%= 0.87-3.70,  $p=0.115$ ).

En cuanto a las variables histológicas e inmunohistoquímicas, el diagnóstico definitivo de **carcinoma intraductal** se asoció significativamente a mayor riesgo de recidiva local que los carcinomas infiltrantes (8,4% vs 3,9% respectivamente; HR= 2.679; IC 95%= 1.41-5.07;  $p=0.002$ ). Este riesgo de recidiva era significativamente mayor en los DCIS independientemente del estadio T que tuvieran los tumores infiltrantes (riesgo de 8,4% en DCIS, respecto a 3,8% en los T1, y 4,1% en los T2-3,  $p=0,009$ ). Por otro lado, los tumores con **expresión negativa de receptores de progesterona (RP)** tuvieron mayor riesgo de recidiva local que aquellos con RP positivos (7% vs 2,7%; HR= 2.513; IC 95%= 1.32-4.81;  $p=0.005$ ). Por último, el **tamaño tumoral mayor** se asoció significativamente a mayor recidiva local, incrementándose el riesgo de recidiva un 3,1% por cada milímetro (HR= 1.031; IC 95%= 1.00-1.06;  $p=0.029$ ).

Respecto a las variables relacionadas con el tratamiento adyuvante, la ausencia de radioterapia complementaria fue un factor de riesgo de recidiva local (17,5% vs 3,8%; HR= 5.871; IC 95%= 2.91-11.83; p=0.000). Este resultado es poco valorable, debido a que la variable radioterapia también tiene una distribución muy asimétrica, con tan solo 57 pacientes (5,4% del total) que no recibieron radioterapia, respecto a 997 que sí la recibieron (94,6%). Este hallazgo hay que interpretarlo con cautela.

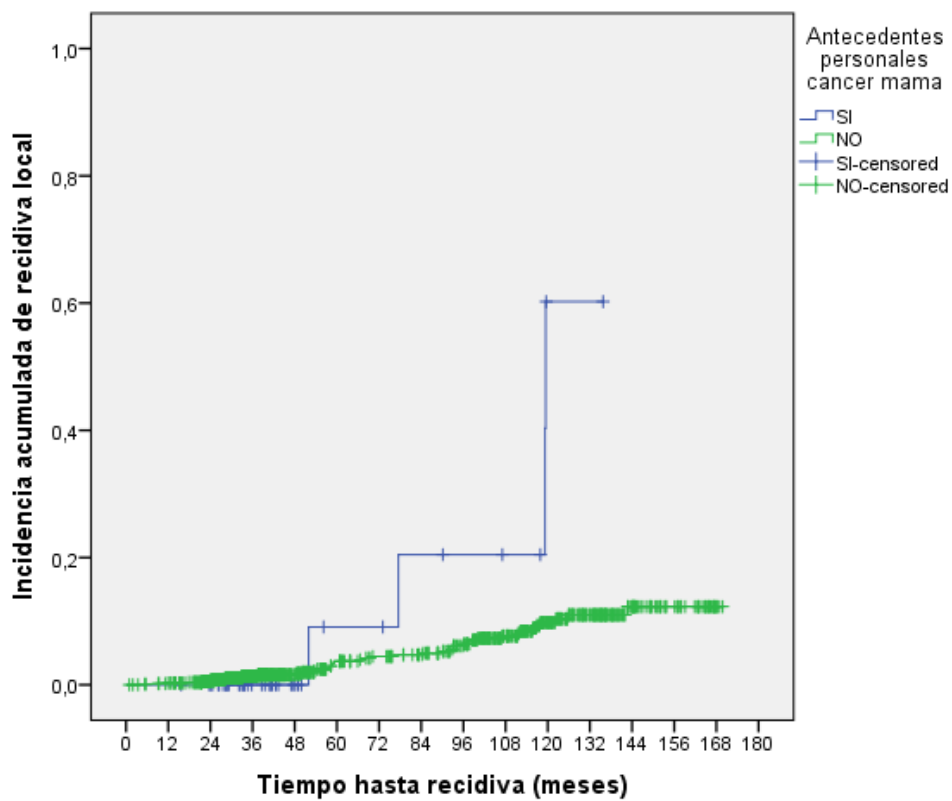
Variables	Recidiva local (N=48)	Sin recidiva local (N=1006)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor P
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS</b>				
Edad media (años) ± DE	56.21 ± 14.3	58.26 ±12.5	0.996 (0.97-1.02)	0.760
Antecedentes Familiares Cáncer mama				
Sí	7 (2.7%)	253 (97.3%)	0.582 (0.26-1.30)	0.186
No	41 (5.2%)	753 (94.8%)	Ref.	
Antecedentes Personales Cáncer mama				
Sí	4 (9.8%)	37 (90.2%)	3.515 (1.25-9.84)	<b>0.017</b>
No	44 (4.3%)	969 (95.7%)	Ref.	
Antecedentes Personales patología benigna				
Sí	10 (7.4%)	126 (92.6%)	1.804 (0.90-3.62)	0.097
No	38 (4.1%)	880 (95.9%)	Ref.	
Menopausia				
No	31 (4.3%)	692 (95.7%)	0.935 (0.52-1.69)	0.825
Sí	17 (5.1%)	314 (94.9%)	Ref.	
Procedente PCCM				
No	17 (5.5%)	292 (94.5%)	1.330 (0.73-2.38)	0.344
Sí	31 (4.2%)	714 (95.8%)	Ref.	
Tumor palpable				
No	30 (5.2%)	546 (94.8%)	1.34 (0.75-2.44)	0.324
Sí	18 (3.8%)	460 (96.2%)	Ref.	
Localización Mama				
No CSE	14 (3.7%)	369 (96.3%)	0.768 (0.41-1.43)	0.406
CSE	34 (5.1%)	637 (94.9%)	Ref.	
Mama Afecta				
Derecha	18 (3.7%)	472 (96.3%)	0.380	0.349
Izquierda	29 (5.4%)	512 (94.6%)	0.578	0.592

Ambas	1 (4.3%)	22 (95.7%)	Ref.	0.296
Presencia microcalcificaciones en mamografía				
Sí	19 (6.3%)	284 (93.7%)	1.946 (1.10-3.47)	0.024
No	29 (3.9%)	717 (96.1%)	Ref.	
Imagen Ecográfica				
Otros	20 (8%)	231 (92%)	2.287 (1.28-4.08)	0.005
Nódulo	27 (3.4%)	759 (96.6%)	Ref.	
Biopsia o paaf preoperatoria				
Positiva	47 (4.7%)	958 (95.3%)	3.309 (0.46-24.01)	0.237
Biopsia quirúrgica	1 (2%)	48 (98%)	Ref.	
Intervención planificada				
Sí	48 (4.7%)	977 (95.3%)	21.393 (0.029-15742)	0.363
No	0 (0%)	29 (100%)	Ref.	
Procedimiento dirigido				
Sí	32 (4.7%)	645 (95.3%)	1.267 (0.70-2.31)	0.441
No	16 (4.2%)	361 (95.8%)	Ref.	
AP preoperatoria				
Ca infiltrante	27 (3.4%)	757 (96.6%)	8573 (0.00-1.4E+77)	0.916
Ca intraductal	15 (10%)	135 (90%)	26850 (0.00-4.4E+77)	0.906
Benignos	0 (0%)	23 (100%)	Ref.	0.002
<b>VARIABLES QUIRÚRGICAS</b>				
Evaluación intraoperatoria de bordes				
No evaluados	23 (10%)	206 (90%)	3.695 (2.10-6.51)	0.000
Sí evaluados	25 (3%)	800 (97%)	Ref.	
Margen definitivo				
Afecto	9 (8%)	104 (92%)	1.792 (0.87-3.70)	0.115
Libre	39 (4.1%)	902 (95.9%)	Ref.	
<b>VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS</b>				
AP definitiva				
Carcinoma intraductal	13 (8.4%)	141 (91.6%)	2.679 (1.41-5.07)	0.002
Carcinoma infiltrante	35 (3.9%)	865 (96.1%)	Ref.	
Grado				
Alto (III)	15 (6%)	235 (94%)	1.558 (0.84-2.89)	0.159
Bajo (I, II)	31 (3.9%)	755 (96.1%)	Ref.	
Ki-67				
Positivo	10 (2.1%)	473 (97.9%)	2.290 (0.47-11.04)	0.302
Negativo	2 (2.1%)	95 (97.9%)	Ref.	
Her2				
Positivo	8 (3.8%)	203 (96.2%)	1.282 (0.58-2.82)	0.537
Negativo	28 (3.7%)	733 (96.3%)	Ref.	

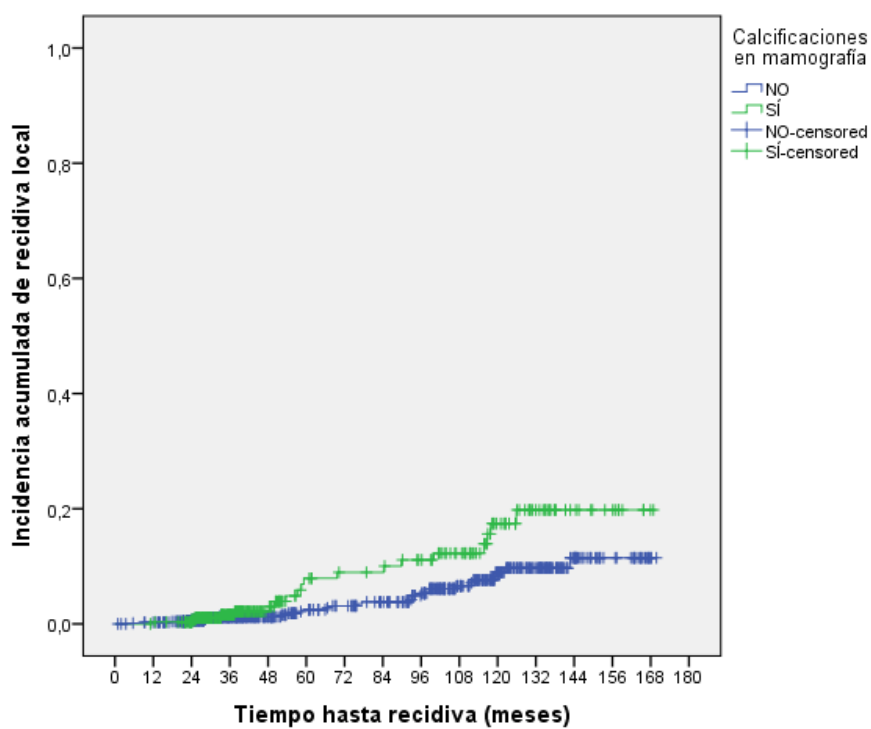
<b>Estrógenos</b>				
Negativo	7 (5.7%)	116 (94.3%)	1.462 (0.64-3.33)	0.365
Positivo	30 (3.5%)	826 (96.5%)	Ref.	
<b>Progesterona</b>				
Negativo	17 (7%)	225 (93%)	2.513 (1.32-4.81)	0.005
Positivo	20 (2.7%)	715 (97.3%)	Ref.	
<b>Estadio T</b>				
T1	28 (3.8%)	701 (96.2%)	0.355 (0.18-0.69)	0.002
T2-3	7 (4.1%)	164 (95.9%)	0.466 (0.19-1.17)	0.104
Tis	13 (8.4%)	141 (91.6%)	Ref.	0.009
Tamaño total (mm)	17.59 ± 11.5	15.45 ± 9.5	1.031 (1.00-1.06)	0.029
<b>TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO</b>				
<b>Radioterapia</b>				
No	10 (17.5%)	47 (82.5%)	5.871 (2.91-11.83)	0.000
Sí	38 (3.8%)	959 (96.2%)	Ref.	

**Tabla 12:** Análisis de factores de riesgo de recidiva local. Los valores Hazard Ratio (HR) se han obtenido mediante Regresión de Cox.

Las curvas de Kaplan-Meier que muestran la incidencia acumulada de recidiva de las variables categóricas estadísticamente significativas se representan en las figuras 14-22. En las variables numéricas (tamaño tumoral total) se muestra un gráfico “Stem and leaf plot” (figura 23).



**Figura 14:** Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable antecedentes personales de cáncer de mama.



**Figura 15:** Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable calcificaciones en la mamografía.

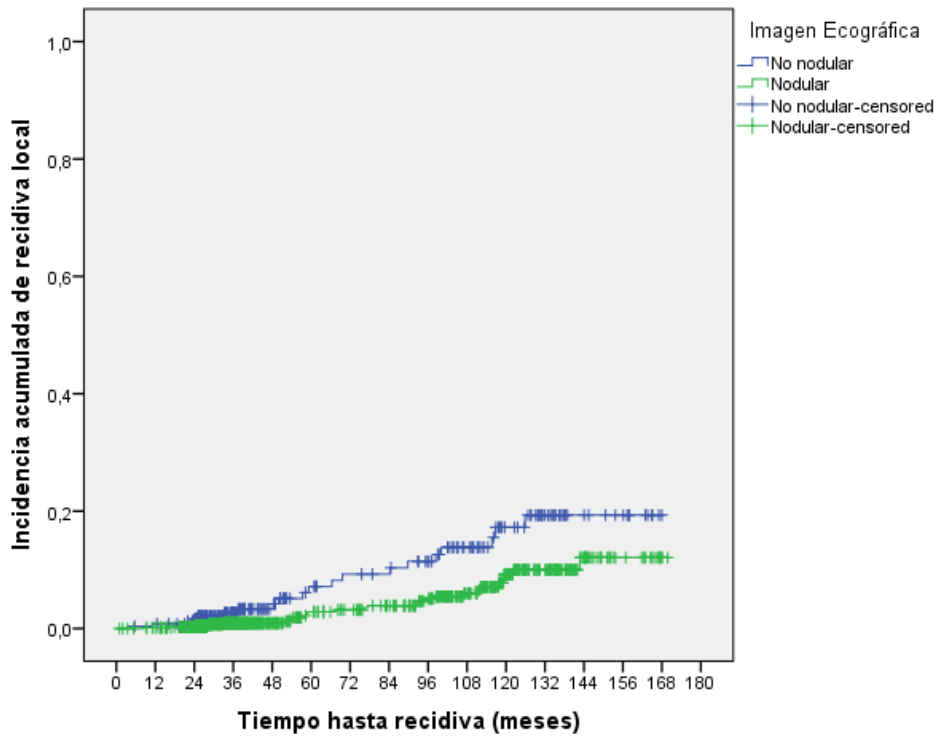


Figura 16: Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable imagen ecográfica.

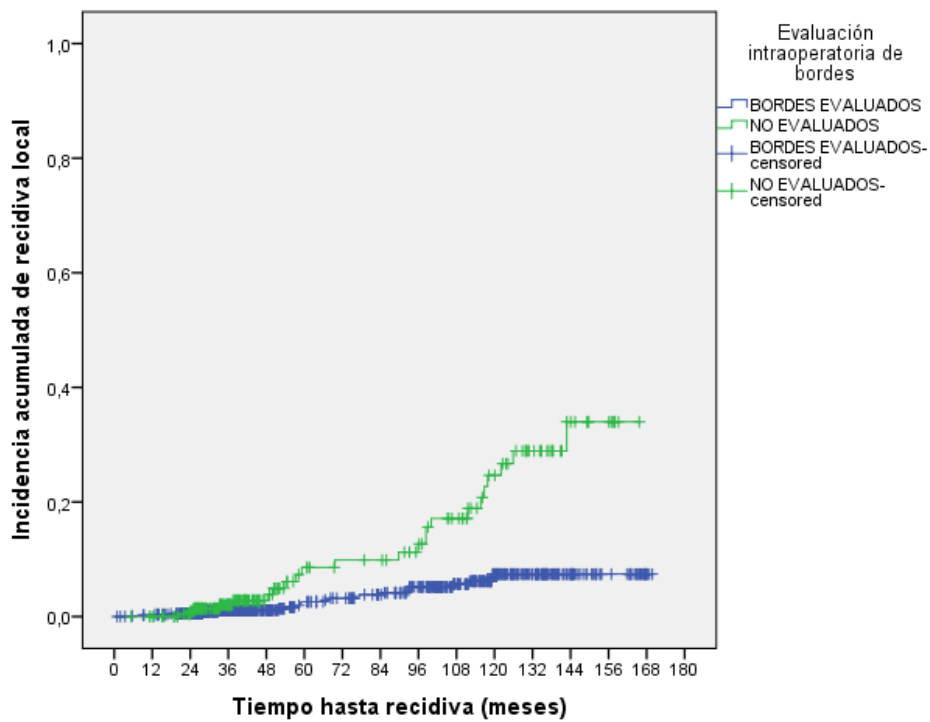
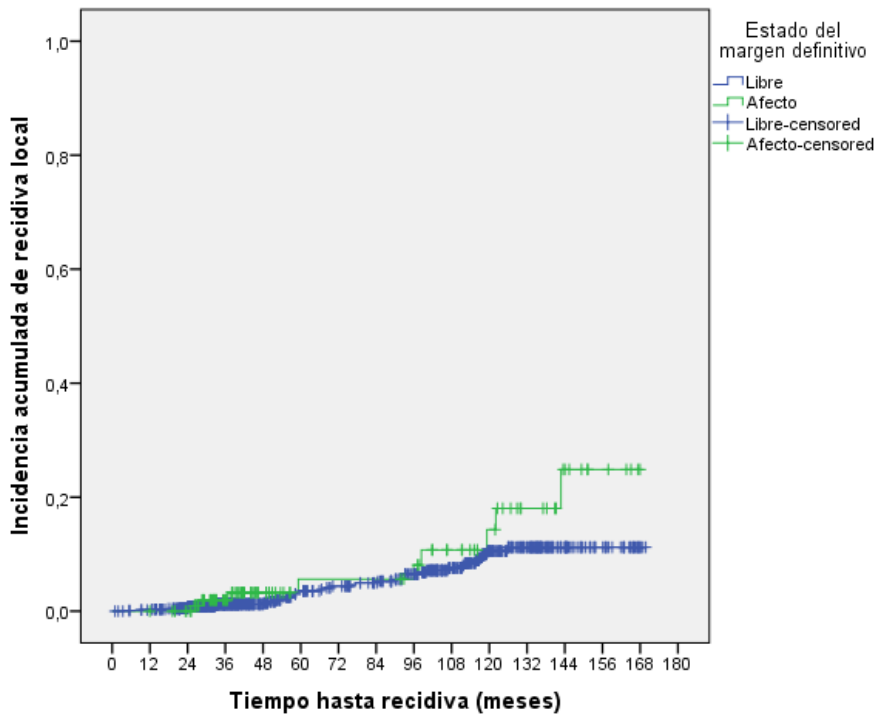
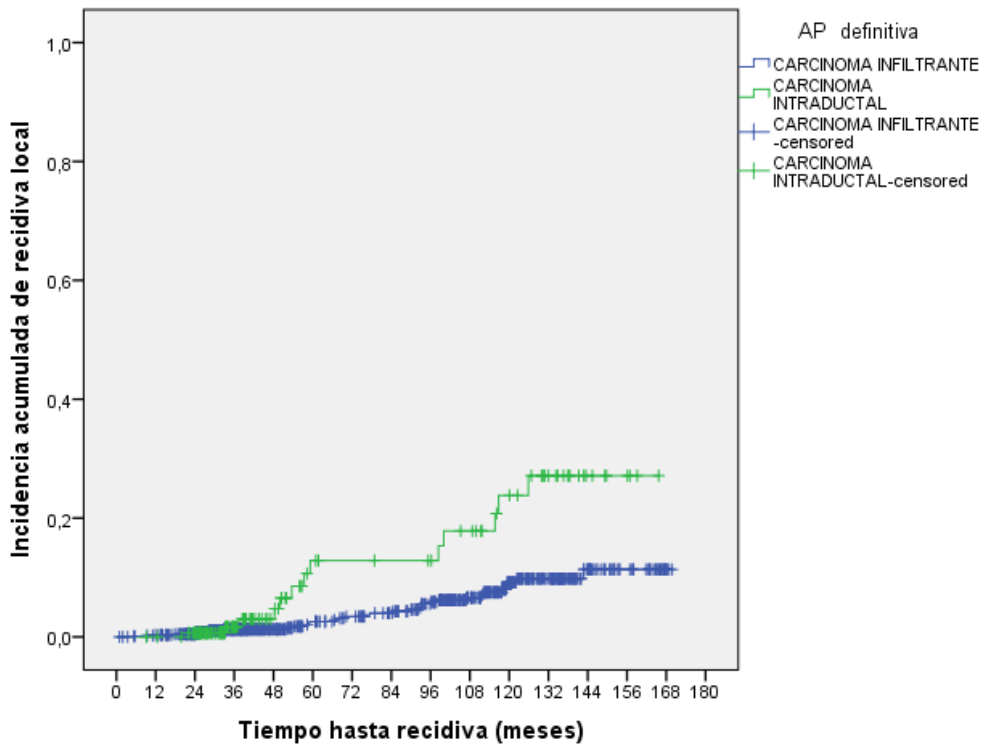


Figura 17: Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable evaluación intraoperatoria de bordes.





**Figura 18:** Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable estado del margen definitivo.



**Figura 19:** Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable Anatomía Patológica definitiva.

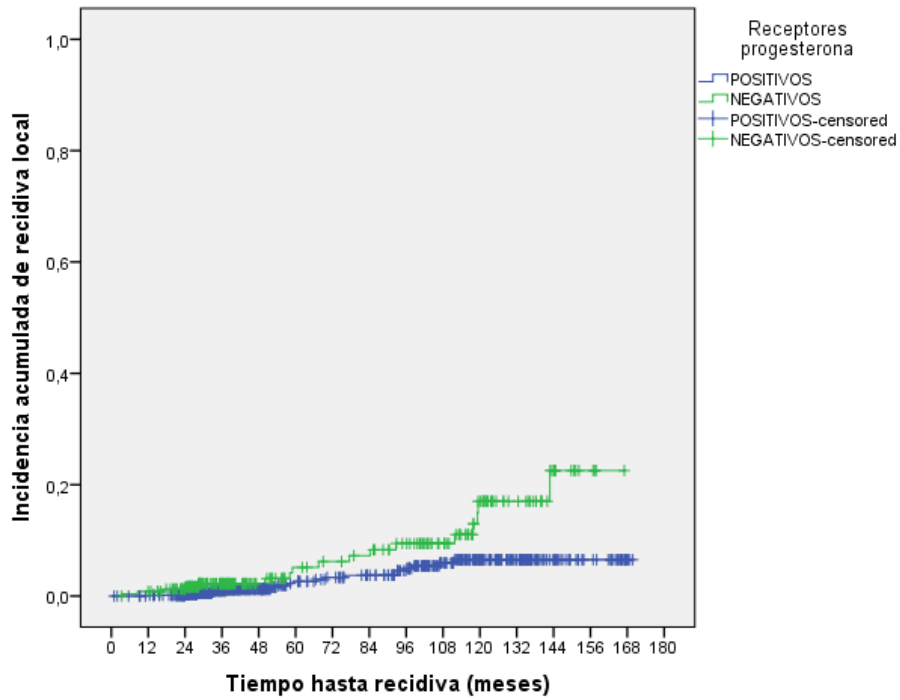


Figura 20: Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable Expresión de receptores de progesterona.

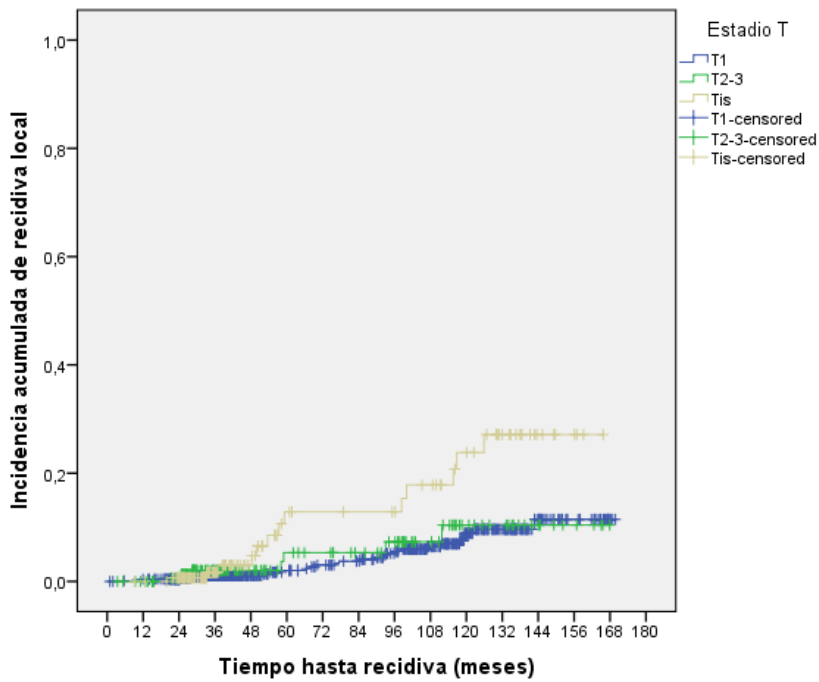


Figura 21: Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable Estadio T.

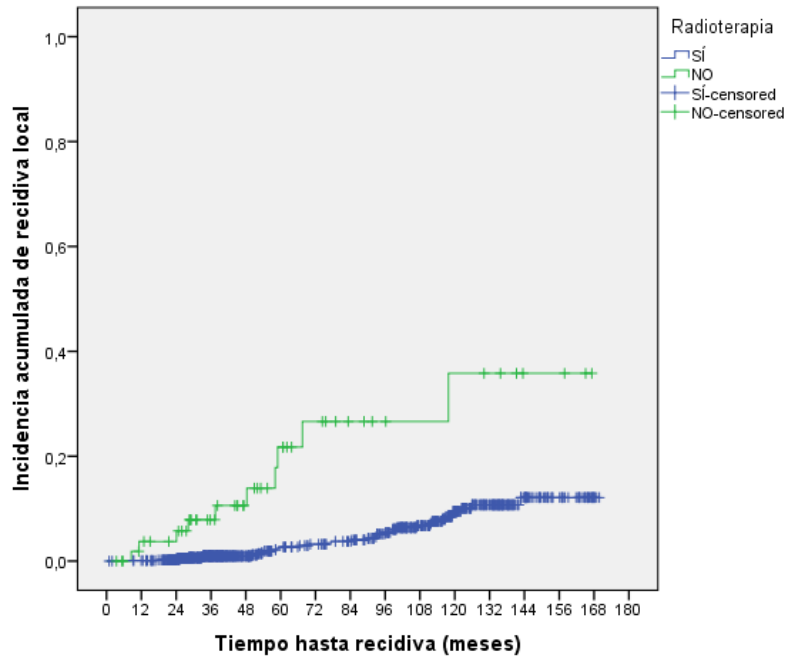


Figura 22: Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable Administración de radioterapia.

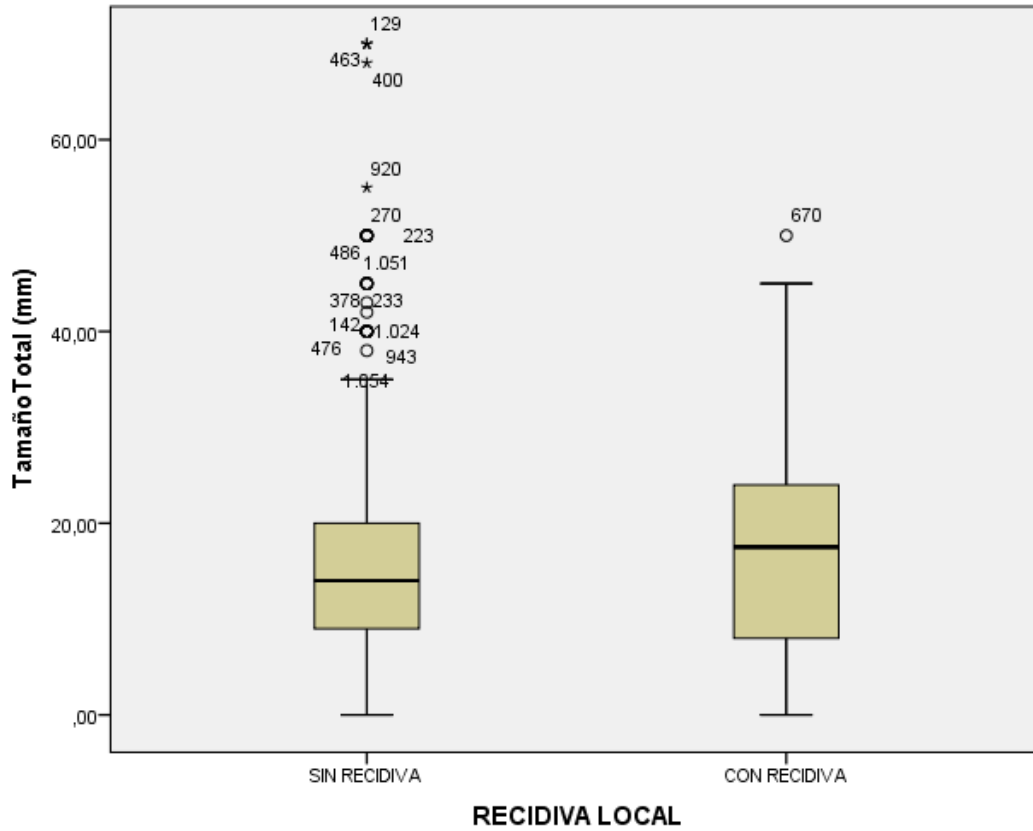


Figura 23: Stem and leaf plot de la variable Tamaño tumoral total.

### 3.1.3.2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS GRUPOS “RECIDIVA LOCAL” Y “SIN RECIDIVA LOCAL”: ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Para realizar el estudio multivariante, se incluyeron las variables estadísticamente significativas en el estudio bivariante (antecedentes de cáncer de mama, calcificaciones en mamografía, imagen ecográfica, evaluación intraoperatoria del margen, AP definitiva, tamaño tumoral total, receptores de progesterona, administración de radioterapia), así como aquellas de interés clínico (edad, estado del margen definitivo y grado).

Las pacientes con **antecedentes de cáncer de mama** tuvieron 7,1 veces más riesgo de recidiva local que aquellas sin antecedentes de cáncer contralateral (HR=7,093; IC 95%= 2,32-21,66; p=0,001). En los pacientes en los que **no se realizó evaluación intraoperatoria de márgenes**, la recidiva local fue 3,1 veces mayor que en los casos en los que esta sí fue realizada (HR=3.142; IC 95%= 1.16-8.51; p=0,024). **La ausencia de administración de radioterapia** fue la variable que mostró el HR mayor en el análisis multivariante: Las pacientes que no recibieron radioterapia, presentaron 8,3 veces más riesgo de presentar RL durante el seguimiento que aquellas que sí fueron tratadas con radioterapia (HR=8,275; IC 95%= 2,53-27,06; p=0,000). Consideramos importante remarcar, de la misma forma que en el análisis bivariante, que este resultado hay que interpretarlo con cautela, ya que la variable administración de radioterapia tiene una distribución muy irregular.

El margen definitivo afecto no mostró un riesgo de RL significativamente mayor que el margen libre, pero rozó la significación estadística (HR=3.337; IC 95%= 1.00-11.18; p=0.051). En la tabla 13 se muestran los resultados del estudio multivariante.

VARIABLES	HAZARD RATIO (IC 95%)	VALOR P
Edad media, años	0.975 (0.95-1.00)	0.087
Antecedentes personales cáncer mama: Sí vs No	7.093 (2.32-21.66)	0.001
Microcalcificaciones en mamografía: Sí vs No	1.077 (0.42-2.76)	0.877
Imagen ecográfica: No nodular vs nodular	1.552 (0.63-3.80)	0.336
Evaluación intraoperatoria de márgenes: No vs Sí	3.142 (1.16-8.51)	0.024
Margen definitivo: Afecto vs libre	3.337 (1.00-11.18)	0.051
Diagnóstico definitivo: Ca intraductal vs Ca infiltrante	1.610 (0.47-5.49)	0.446
Grado: Alto (III) vs bajo (I, II)	1.372 (0.65-2.91)	0.410
Progesterona: Negativo vs positivo	1.708 (0.79-3.67)	0.170
Radioterapia: No vs Sí	8.275 (2.53-27.06)	0.000
Tamaño total medio (mm)	1.014 (0.98-1.05)	0.402

**Tabla 13:** Estudio multivariante de factores de riesgo asociados a recidiva local en pacientes intervenidas de BCS.

## **3.2. MUESTRA 2**

### **3.2.1. IMPACTO DEL PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DE MÁRGENES INTRAOPERATORIO**

#### **3.2.1.1. SELECCIÓN DE PACIENTES**

Aunque la muestra global de pacientes incluye 1054 muestras, para esta segunda parte del estudio se incluyeron 799 pacientes con diagnóstico final de carcinoma infiltrante a los que se aplicó el protocolo de análisis intraoperatorio:

Por un lado, se excluyeron 154 pacientes con diagnóstico definitivo de carcinoma intraductal (DCIS), ya que, por su forma de presentación, la mayoría de las lesiones DCIS no son susceptibles de realizar estudio intraoperatorio del margen. Además, se excluyeron 101 pacientes por no haberse cumplido el protocolo de análisis intraoperatorio. La razón para no cumplirse fue en ocasiones la no disponibilidad técnica o de patólogo, y en otras, la ausencia de información acerca del estado del margen en el informe patológico.

El objetivo de dividir el estudio en dos muestras fue analizar cuál fue el impacto del análisis intraoperatorio, y además evaluar la influencia de factores como la intención de la cirugía, el carcinoma intraductal, etc. sobre la tasa de márgenes afectados y de recidiva local. Se repitió el análisis bivalente y multivalente que realizamos sobre la muestra general. Así, pudimos evaluar cómo afectan todos los factores descritos en la primera parte a una

muestra más homogénea de pacientes como son los carcinomas infiltrantes para los que fue diseñado el protocolo.

### 3.2.1.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL GRUPO DE ESTUDIO

La edad mediana al diagnóstico fue 57,7 (DE 12,8). Un 25,4% de las pacientes tenía antecedentes familiares de cáncer de mama, y un 3,8% tenía antecedentes personales de cáncer de mama contralateral. 89 pacientes tenían antecedentes de patología mamaria benigna (11,1%).

Respecto a la presentación clínica, el 53,2% de los tumores eran palpables y el 68,7% de las pacientes fueron originadas desde el PCCM. Los tumores se distribuyeron algo más frecuentemente en el lado izquierdo respecto al lado derecho (52,2% vs 45,7%), y 17 pacientes (2,1%) fueron diagnosticadas de carcinoma de mama bilateral sincrónico. La distribución de la localización mamaria más frecuente fue similar a la de la muestra 1: el más frecuente fue el cuadrante superoexterno (36,3%), seguido de cuadrantes superiores (13,6%) y de otras localizaciones menos frecuentes (cuadrante superointerno 11,1%, cuadrantes externos 10,1%).

En cuanto a las pruebas diagnósticas realizadas preoperatoriamente, al 99,6% de las pacientes se les realizó mamografía (mediana de tamaño:  $10\pm 10,6\text{mm}$ ) y al 98,7% una ecografía (mediana de tamaño:  $13\pm 7,9\text{mm}$ ). Tan solo un 40,2% de las pacientes fueron sometidas a resonancia magnética (mediana de tamaño:  $16\pm 9,4\text{mm}$ ). Respecto al diagnóstico preoperatorio, el 90,1% de los casos tenía un diagnóstico confirmado de carcinoma infiltrante obtenido mediante BAG. Un 1,6% de los casos tenía BAG de carcinoma intraductal, y un 0,3% de benigno. En todos los casos el diagnóstico definitivo fue carcinoma infiltrante y de entrada la intervención fue programada con análisis intraoperatorio

de margen por tener un resultado de malignidad en la PAAF. Un 8% de los casos no fueron sometidos a BAG preoperatoria pero el resultado de la PAAF era compatible con malignidad, por lo que en todos los casos se cumplió el protocolo de márgenes intraoperatorio.

En la tabla 14 se detallan los datos epidemiológicos, clínicos, y radiológicos del grupo de estudio.

<b>Variables</b>	<b>N (%)</b>
<b>Variables epidemiológicas</b>	
Edad, mediana $\pm$ DE (años)	57,7 ( $\pm$ 12,8)
Historia familiar de cáncer de mama	203 (25,4%)
Antecedentes personales cáncer mama	30 (3,8%)
Antecedentes personales patología benigna de mama	89 (11,1%)
Procedente del PCCM	549 (68,7%)
<b>Variables clínicas</b>	
Tumor palpable	425 (53,2%)
<b>Lado mamario afecto</b>	
Derecha	365 (45,7%)
Izquierda	417 (52,2%)
Ambas	17 (2,1%)
<b>Localización por cuadrantes mamarios</b>	
CSE	290 (36,3%)
CCSS	109 (13,6%)
CSI	89 (11,1%)
CCEE	81 (10,1%)
CIE	51 (6,4%)
CII	50 (6,3%)
CCIF	47 (5,9%)
Retroareolar	42 (5,3%)
CCIT	35 (4,4%)
Múltiple	4 (0,5%)
Areolar	1 (0,1%)
<b>Variables radiológicas</b>	
<b>Mamografía</b>	796 (99,6%)
Mamografía, tamaño, mediana $\pm$ DE (mm).	10,00 $\pm$ 10,8
Imagen sospechosa de malignidad	744 (93,1%)
Presencia de microcalcificaciones	129 (16,1%)
Imagen nódulo aislado	485 (60,7%)
Imagen normal	32 (4%)
<b>Ecografía</b>	789 (98,7%)



Ecografía, tamaño, mediana $\pm$ DE (mm)	13,00 $\pm$ 7,9
Imagen sospechosa de malignidad	723 (90,5%)
Imagen nódulo aislado	700 (87,6%)
Imagen normal	48 (6%)
<b>Resonancia Magnética</b>	321 (40,2%)
Resonancia magnética, tamaño, mediana $\pm$ DE (mm).	16,00 $\pm$ 9,4
Imagen nódulo aislado	284 (35,5%)
<b>Biopsia con aguja gruesa</b>	735 (92%)
Carcinoma infiltrante	720 (90,1%)
Carcinoma intraductal	13 (1,6%)
Benigno	2 (0,3%)
DE: Desviación estándar; CSE: Cuadrante supero-externo; CCSS: Cuadrantes superiores; CSI: Cuadrante supero-interno; CCEE: Cuadrantes externos; CIE: Cuadrante ífero-externo; CII: Cuadrante ífero-interno; CCIF: Cuadrantes inferiores; CCIT: Cuadrantes internos; PCCM: Programa de Cribado de Cáncer de Mama.	

**Tabla 14.** Detalles epidemiológicos, clínicos, y radiológicos del grupo de estudio.

Respecto a las variables quirúrgicas, la tasa de margen definitivo afecto fue 5,7% (46 de 799 pacientes). La distancia mediana al margen fue  $3\pm 3$ mm, aunque esta cifra no es muy valorable debido al gran número de valores perdidos que posee esta variable.

A continuación se describe el manejo de la axila en las pacientes de la muestra:

- Biopsias selectivas de ganglio centinela (BSGC):

Se llevaron a cabo 689 BSGC de los 799 carcinomas infiltrantes de la muestra (86,2%). Los motivos para no realizarse estudio del ganglio centinela (GC) en 110 carcinomas infiltrantes (13,8%) fueron que se les realizó linfadenectomía de entrada, o que se desestimó realizar un diagnóstico/tratamiento sobre la axila por ser pacientes de edad avanzada.

El resultado de la BSGC fue negativo en el 67,2% (463 de 689). En 12,3% (85 de 689 pacientes) el resultado fue micrometástasis, y en 20,5% (141 de 689), macrometástasis.

De las 689 BSGC realizadas, en 686 pacientes se registró el número total de ganglio centinela aislados (99,6%) y en 3 pacientes no se registró (0,4%): en 332 (48,4%) se aisló uno solo, en 219 (31,9%) se aislaron 2 ganglios centinela, en 92 pacientes (13,4%) se aislaron 3 GC, en 36 pacientes (5,2%), 4 GC y en 7 pacientes (1%), 5 GC.

Por otro lado, se realizó una BSGC en 41 de los 154 carcinomas intraductales, que corresponden a la muestra 1. De estos 41 DCIS, el motivo para realizar BSGC en 14 pacientes fue que el diagnóstico preoperatorio era carcinoma infiltrante. En los restantes 27, el motivo fue que tuvieran un tamaño mayor de 3 cm, comedonecrosis, o que fueran tumores de alto grado. En cuanto al resultado, el 87,8% fueron negativos (36 pacientes), pero hubo 1 paciente con resultado de macrometástasis (2,4%), y 4 con micrometástasis (9,8%). Estos hallazgos coinciden con lo publicado en otras series, y probablemente se explica por carcinomas invasivos ocultos (64).

- Tratamiento quirúrgico de la axila positiva:

se realizaron 172 linfadenectomías (21,5%) en el mismo acto quirúrgico, precedido o no por BSGC. Además, se realizaron 44 linfadenectomías adicionales en un segundo tiempo (5,5%).

Las variables quirúrgicas se detallan en la tabla 15.

Variable	N (%)
<b>Variables quirúrgicas</b>	
Margen definitivo afecto	46 (5,7%)
Distancia al margen, mediana, $\pm$ DE (mm)	3,00 $\pm$ 3,4
Realización mamografía del espécimen intraoperatoria	465 (58,2%)
Realización evaluación macroscópica intraoperatoria de márgenes	799 (100%)
Realización ganglio centinela	689 (86,2%)
Realización linfadenectomía	216 (27%)

**Tabla 15:** Detalle de las variables quirúrgicas del grupo de estudio.

Respecto a las variables anatomopatológicas, el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (79,8% de la muestra), seguido por el carcinoma lobulillar infiltrante (10,9% de la muestra). El resto de tumores, que se clasificaron como “otros carcinomas infiltrantes” (9,3%), se distribuyeron de la siguiente forma: 2,9% carcinomas mixtos, 2% carcinomas papilares, 1,9% carcinomas mucoides, 0,9% otros malignos, 0,8% carcinomas microinvasores, 0,6% carcinomas medulares. En la tabla 16 se describen las características histológicas e inmunohistoquímicas de los tumores de la muestra.

Respecto al fenotipo molecular de los tumores infiltrantes, igual que en la muestra 1, se realizó retrospectivamente una aproximación a los mismos, empleando los criterios de St Gallen de 2015.

<b>Variables</b>	<b>N (%)</b>
<b>Variables anatomopatológicas</b>	
Tamaño tumoral, mediana $\pm$ DE (mm)	15,00 ( $\pm$ 8,4)
<b>Histología</b>	
Carcinoma ductal infiltrante	638 (79,8%)
Carcinoma lobulillar infiltrante	87 (10,9%)
Otros carcinomas infiltrantes	74 (9,3%)
Carcinomas mixtos	23 (2,9%)
Carcinomas papilares	16 (2%)
Carcinomas mucoides	15 (1,9%)
Otros malignos	7 (0,9%)
Carcinomas microinvasores	6 (0,8%)
Carcinomas medulares	5 (0,6%)
<b>Inmunohistoquímica</b>	
Positividad receptores Estrógenos	702 (87,9%)
Positividad receptores Progesterona	610 (76,3%)
Ki-67 positivo*	378 (47,3%)
Her2 positivo*	160 (20%)
<b>Grado histológico</b>	
I	224 (28%)
II	359 (44,9%)
III	205 (25,7%)
<b>Estadio T</b>	

Microinvasor	8 (1%)
T 1	632 (79,1%)
T 2	153 (19,1%)
T 3	6 (0,8%)
<b>N positivo</b>	284 (35,5%)
*No hay datos disponibles de 347 pacientes con respecto a la expresión de Ki67.	

**Tabla 16:** Detalles anatomopatológicos del grupo de estudio.

En cuanto a los tratamientos complementarios a la cirugía, un 72,3% de las pacientes recibió radioterapia postoperatoria. Un 65,4% de las pacientes recibió hormonoterapia, y un 38,6% recibió quimioterapia adyuvante. Las 17 pacientes que no recibieron ningún tratamiento adyuvante (quimioterapia, radioterapia ni hormonoterapia) eran de edad avanzada, por lo que se desestimó tratamiento complementario a la cirugía.

Finalmente, en esta muestra de 799 pacientes se observó un 3,1% de recidiva local durante el seguimiento, 0,6% de recidiva ganglionar y 2,4% de metástasis a distancia. Los tratamientos adicionales a la cirugía recibidos por las pacientes, así como los datos del seguimiento, se resumen en la tabla 17.

<b>Variables</b>	<b>N (%)</b>
<b>Tratamiento oncológico adyuvante</b>	
Radioterapia	762 (72,3%)
Quimioterapia	407 (38,6%)
Hormonoterapia	689 (65,4%)
Ningún tratamiento	17 (2,1%)
<b>Recidiva y metástasis durante el seguimiento</b>	
Recidiva local	25 (3,1%)
Recidiva ganglionar	5 (0,6%)
Metástasis a distancia	19 (2,4%)

**Tabla 17:** Datos del tratamiento adyuvante y del seguimiento de las pacientes de la muestra

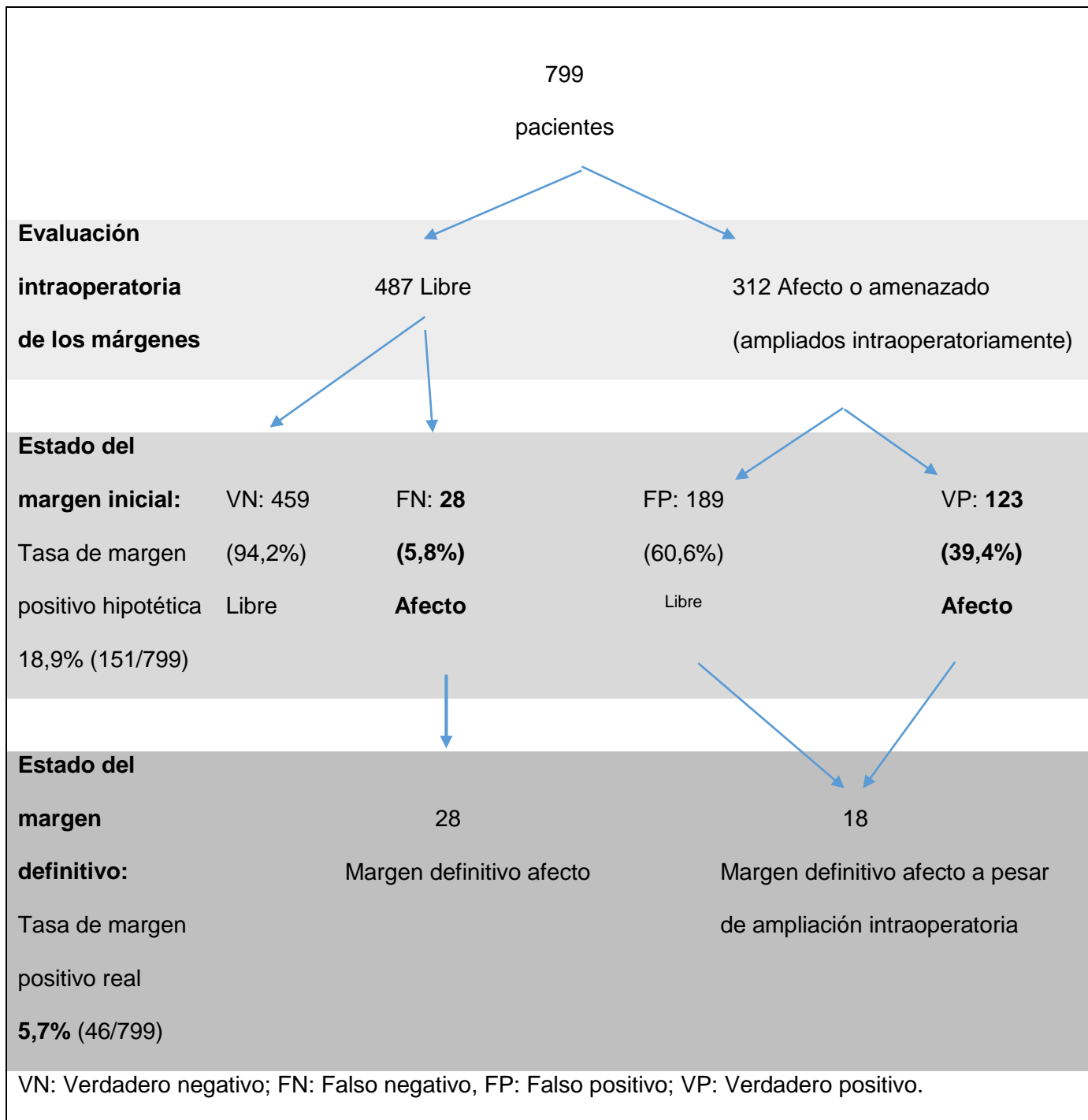
2.

### **3.2.1.3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS INTRAOPERATORIO DE LOS MÁRGENES EN EL GRUPO DE 799 PACIENTES**

Al llevar a cabo el análisis macroscópico intraoperatorio, en 312 pacientes (39% de la muestra total) se consideró que el margen estaba afectado o amenazado, y se realizó una ampliación durante el mismo acto quirúrgico. En la evaluación definitiva se confirmó que 123 de ellas tenían un margen afecto (39,4% verdaderos positivos), y en 189 no se encontró afectación del margen en la ampliación (60,6% falsos positivos). De estas 123 pacientes con el margen quirúrgico afecto, 18 persistieron teniendo el margen afecto a pesar de la ampliación intraoperatoria realizada.

Por otro lado, se consideró que 487 muestras tenían el margen inicial libre y no se realizó ampliación intraoperatoria. De estas 487, en 459 se confirmó que el margen estaba libre (94,2% verdaderos negativos), pero 28 pacientes tuvieron margen final afecto (5,8% falsos negativos). Estos resultados se describen de forma esquemática en la figura 24.

Respecto al porcentaje de tumor residual encontrado en las ampliaciones intraoperatorias, en 81 de las 312 muestras ampliadas se encontró tumor (26% del total de ampliaciones). En 63 de estos, el tumor residual no afectaba al borde definitivo, pero en 18 casos sí que lo afectaba: En 6 pacientes el margen definitivo estaba afecto por carcinoma ductal infiltrante (CDI), en 5 por DCIS, y en 7 casos por CDI y DCIS.



**Figura 24:** Resultados de la evaluación intraoperatoria de los márgenes

Si no se hubiera realizado el análisis intraoperatorio del margen (es decir, si el margen se hubiera considerado como definitivo tal y como sale de quirófano, sin tener en cuenta la ampliación realizada), la tasa de margen afecto definitivo hubiera sido 18,9% (falsos negativos más verdaderos positivos: 151 pacientes de 799). **Gracias a las ampliaciones intraoperatorias, la tasa de margen afecto definitivo afecto real fue 5,7%:** Hubo 46 pacientes con margen final afecto, 28 del grupo de margen intraoperatorio libre, y 18 del grupo de márgenes intraoperatorios comprometidos.

38 de las 46 pacientes con margen definitivo afecto fueron intervenidas por segunda vez para ampliación de bordes. En las 8 restantes se desestimó la reintervención por ser pacientes de edad avanzada o con tumores de bajo grado o afectación del margen puntual. A 28 de estas 38 pacientes se les realizó una nueva cirugía conservadora, requiriendo 3 de ellas una tercera intervención por persistencia de margen afecto (0,4% del total de la muestra). A las 10 restantes se les sometió a una mastectomía.

### 3.2.1.4. ANÁLISIS DE LA EVALUACIÓN MACROSCÓPICA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE MÁRGENES AFECTOS

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para analizar el valor del análisis macroscópico de los bordes como prueba diagnóstica de márgenes afectos.

**La sensibilidad del procedimiento fue 0,81; mientras que la especificidad fue 0,71. El valor predictivo positivo (VPP) fue 0,39 y el valor predictivo negativo (VPN) fue 0,94 (tabla 13).**

La tasa de verdaderos positivos fue 39,4%, en cambio la tasa de verdaderos negativos fue 94,2%. La tasa de falsos negativos fue 5,8%, y la tasa de falsos positivos fue 60,6% (tabla 18).

Valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN	
Sensibilidad	0,81
Especificidad	0,71
Valor predictivo positivo	0,39
Valor predictivo negativo	0,94

**Tabla 18:** Valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del análisis macroscópico como prueba diagnóstica de margen afecto.



## 3.2.2. FACTORES DE RIESGO DE MARGEN AFECTO

### 3.2.2.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS GRUPOS “MARGEN LIBRE” Y “MARGEN AFECTO” EN EL GRUPO DE PACIENTES CON CARCINOMA INFILTRANTE: ANÁLISIS BIVARIANTE

Se seleccionaron los mismos pacientes incluidos en el estudio de análisis del protocolo de evaluación de márgenes. Es decir, los pacientes con carcinoma infiltrante que fueron sometidos a análisis del margen intraoperatorio. El objetivo fue evaluar los factores de riesgo de margen afecto en esta subpoblación. Para ello, se comparó, mediante análisis bivariente, el grupo con márgenes afectados con el grupo con márgenes libres. La muestra constaba de 799 pacientes, de los cuales 46 tuvieron margen definitivo afecto (5,7%).

Respecto a las variables clínicas y diagnósticas, la **edad más joven** se mantuvo como factor de riesgo de margen afecto, con  $p=0.049$ . Las **lesiones que no se presentaron como un nódulo en la ecografía** también mostraron significativamente mayor riesgo de margen afecto respecto a las lesiones manifestadas como nódulos (OR=2.679; IC 95%= 1.35-5.49;  $p=0.005$ ). Además, cuando la **mediana de tamaño tumoral medida por resonancia magnética (RMN)** fue mayor, se asoció significativamente a mayor riesgo de margen afecto, con  $p=0.044$ . Este último resultado hay que considerarlo con precaución, ya que los primeros años del estudio no se hacían RM, y esta solo fue realizada al 40,2% de los tumores infiltrantes (321/799). Las variables edad <55 años, patología benigna de mama, tumor no palpable, microcalcificaciones en mamografía, y procedimiento dirigido no mostraron mayor riesgo de margen afecto en este subgrupo de pacientes.

Nos planteamos si ampliar los bordes en sí mismo, cambiaba la tasa definitiva de MA. Es decir, sin tener en cuenta si el hecho de ampliar conllevaba una biología tumoral más desfavorable u otras variables asociadas. Se observó que el hecho de ampliar intraoperatoriamente los márgenes no variaba la tasa de margen afecto definitivo respecto a la del grupo que tenía un margen libre de entrada (6.3% en el grupo ampliado versus 5.4% en el grupo no ampliado,  $p=0.562$ ).

El análisis de las variables histológicas e inmunohistoquímicas mostró que el **carcinoma lobulillar infiltrante** tuvo significativamente mayor riesgo de margen afecto que el CDI u otros carcinomas infiltrantes (14.9% vs 4.5% vs 5.4% respectivamente, con  $p=0.003$ ). El **tamaño total mayor** (suma de componente infiltrante e intraductal) también se mostró como factor de riesgo de afectación del margen, con  $p=0.021$ . Por último, el **estadio N positivo** se asoció a mayor riesgo de margen afecto en comparación al estadio N negativo (OR=1.931, IC 95% 1.06-3.51;  $p=0.029$ ). En la tabla 19 se muestran los resultados del análisis bivariante.

	Margen Definitivo Libre (N=753)	Margen Definitivo Afecto (N=46)	OR (IC 95%)	Valor P
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS</b>				
Edad media, años	58.675 ± 12.81	54.845 ± 11.90	58.455 ± 12.79	0.049
Edad				
<55 años	322 (92.8%)	25 (7.2%)	1.592 (0.88-2.90)	0.124
>55 años	431 (95.4%)	21 (4.6%)	Ref.	
Antecedentes Familiares Cáncer mama				
Sí	186 (91.6%)	17 (8.4%)	1.786 (0.96-3.32)	0.064
No	567 (95.1%)	29 (4.9%)	Ref.	
Antecedentes Personales Cáncer mama				
Sí	26 (86.7%)	4 (13.3%)	2.66 (0.89-8.00)	0.088
No	727 (94.5%)	42 (5.5%)	Ref.	

Antecedentes Personales patología				
benigna				
Sí	81 (91%)	8 (9%)	1.745 (0.78-3.88)	0.165
No	672 (94.6%)	38 (5.4%)	Ref.	
Menopausia				
No	233 (92.8%)	18 (7.2%)	1.435 (0.78-2.64)	0.245
Sí	520 (94.9%)	28 (5.1%)	Ref.	
Procedente PCCM				
No	230 (92%)	20 (8%)	1.749 (0.96-3.20)	0.066
Sí	523 (95.3%)	26 (4.7%)	Ref.	
Tumor palpable				
No	350 (93.6%)	24 (6.4%)	1.256 (0.69-2.28)	0.453
Sí	403 (94.8%)	22 (5.2%)	Ref.	
Mama Afecta				
Derecha	345 (94.5%)	20 (5.5%)		0.531
Izquierda	391 (93.8%)	26 (6.2%)		
Ambas	17 (100%)	0 (0%)		
Localización Mama				
No CSE	477 (93.7%)	32 (6.3%)	1.323 (0.69-2.52)	0.488
CSE	276 (95.2%)	14 (4.8%)	Ref.	
Presencia microcalcificaciones en mamografía				
Sí	119 (92.2%)	10 (7.8%)	1.637 (0.78-3.42)	0.187
No	604 (95.1%)	31 (4.9%)	Ref.	
Imagen Ecográfica				
Otros	78 (87.6%)	11 (12.4%)	2.679 (1.31-5.49)	0.005
Nódulo	665 (95%)	35 (5%)	Ref.	
Tamaño mamografía (N, media ± DE).	368 (11.397 ± 10.80)	14 (14.071 ± 11.48)		0.255
Tamaño ecografía (N, media ± DE).	653 (13.994 ± 7.97)	35 (14.629 ± 7.01)		0.418
Tamaño RMN (N, media ± DE).	272 (17.908 ± 9.29)	19 (22.369 ± 10.56)		0.044
Procedimiento dirigido				
Sí	435 (93.5%)	30 (6.5%)	1.371	0.358
No	318 (95.2%)	16 (4.8%)	Ref.	
<b>VARIABLES QUIRÚRGICAS</b>				
Ampliación intraoperatoria de bordes				
Realizada	295 (93.7%)	20 (6.3%)	1.195 (0.65-2.18)	0.562
No realizada	458 (94.6%)	26 (5.4%)	Ref.	
<b>VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS</b>				
AP definitiva				
Carcinoma ductal infiltrante	609 (95.5%)	29 (4.5%)		0.003
Carcinoma lobulillar infiltrante	74 (85.1%)	13 (14.9%)		

Otros	70 (94.6%)	4 (5.4%)		
<b>Grado</b>				
Bajo (I, II)	547 (93.8%)	36 (6.2%)	1.433 (0.68-3.03)	0.440
Alto (III)	196 (95.6%)	9 (4.4%)	Ref.	
<b>Ki-67</b>				
Positivo	355 (93.9%)	23 (6.1%)	0.894 (0.33-2.43)	0.793
Negativo	69 (93.2%)	5 (6.8%)	Ref.	
<b>Her2</b>				
Positivo	150 (93.8%)	10 (6.3%)	1.107 (0.54-2.28)	0.782
Negativo	598 (94.3%)	36 (5.7%)	Ref.	
<b>Estrógenos</b>				
Positivo	659 (93.9%)	43 (6.1%)	1.980 (0.60-6.67)	0.347
Negativo	91 (96.8%)	3 (3.2%)	Ref.	
<b>Progesterona</b>				
Positivo	573 (93.9%)	37 (6.1%)	1.263 (0.613-2.535)	0.665
Negativo	176 (95.1%)	9 (4.9%)	Ref.	
<b>Estadio T</b>				
T1	603 (94.2%)	37 (5.8%)	1.023 (0.48-2.16)	0.953
T2-3	150 (94.3%)	9 (5.7%)	Ref.	
Tamaño histológico (media, mm, $\pm$ DE)	15.133 $\pm$ 8.21	17.304 $\pm$ 9.02		0.083
Tamaño total (media, mm, $\pm$ DE)	15.523 $\pm$ 8.32	18.435 $\pm$ 8.54	15.492 $\pm$ 8.23	<b>0.021</b>
<b>Estadio N</b>				
N+	260 (91.5%)	24 (8.5%)	1.931 (1.06-3.51)	<b>0.029</b>
N0	460 (95.4%)	22 (4.6%)	Ref.	

**TABLA 19:** Análisis bivariante de factores de riesgo de margen afecto en pacientes intervenidas de BCS con carcinoma infiltrante y realización de análisis intraoperatorio del margen. PCCM: Programa de Cribado de Cáncer de Mama.

### 3.2.2.2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS GRUPOS “MARGEN LIBRE” Y “MARGEN AFECTO” EN EL GRUPO DE PACIENTES CON CARCINOMA INFILTRANTE: ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para realizar el estudio multivariante se tuvieron en cuenta las variables mostradas como significativas en el análisis bivariante: Edad, imagen ecográfica, tamaño por RM, anatomía patológica definitiva, tamaño total y estadio N. Además, se incluyeron en el modelo variables identificadas en la literatura como de interés: Receptores de estrógenos, receptores de progesterona y grado de diferenciación. Aunque la variable “ampliación del margen intraoperatorio” no fue significativa en el estudio bivariante, también se incluyó en el estudio multivariante por su interés como posible predictor de margen afecto.

Como en este estudio el tamaño muestral era menor, en algunas variables existen pocos casos en una de las dos categorías de “estado del margen”. Por ello al crearse el modelo multivariante se eliminaron las variables con pocos casos en una de las categorías (receptores de estrógeno y progesterona, tamaño por RM).

Las variables **edad media, imagen ecográfica y anatomía patológica** (carcinoma lobulillar) se mostraron como factores de riesgo independientes de margen afecto en el estudio multivariante. El tamaño tumoral total y el estadio N rozaron la significación estadística ( $p=0.086$ ,  $p=0.079$ , respectivamente). En la tabla 20 se muestran los resultados del estudio multivariante.

<b>Variables</b>	<b>Odds Ratio (IC 95%)</b>	<b>Valor P</b>
Edad media, años	0.971 (0.94-0.998)	0.035
Imagen ecográfica: No nodular vs Nodular	3.186 (1.49-6.83)	0.003
Ampliación intraoperatoria de bordes: no realizada vs Realizada	0.908 (0.48-1.73)	0.770
Anatomía patológica: Carcinoma lobulillar vs Carcinoma ductal infiltrante vs otros carcinomas infiltrantes	2.955 (1.37-6.37)	0.006
Grado diferenciación: Bajo (I, II) vs Alto (III)	1.546 (0.70-3.42)	0.282
Tamaño tumoral, mm	1.032 (1.00-1.07)	0.086
Estadio N: N+ vs N0	1.787 (0.93-3.42)	0.079

**TABLA 20:** Análisis multivariante de factores de riesgo de margen afecto en pacientes intervenidas de BCS con carcinoma infiltrante y realización de análisis intraoperatorio del margen.

### 3.2.3. FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA LOCAL

#### 3.2.3.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS GRUPOS “RECIDIVA LOCAL” Y “SIN RECIDIVA LOCAL” EN EL GRUPO DE PACIENTES CON CARCINOMA INFILTRANTE: ANÁLISIS BIVARIANTE

Se realizó otro estudio de factores de riesgo de recidiva local en pacientes con tumores infiltrantes que habíamos incluido en el protocolo de evaluación de márgenes. En este grupo de 799 pacientes, 25 tuvieron recidiva local durante el seguimiento (3,1%).

En este análisis bivariable también se mantuvo la variable “**antecedentes personales de cáncer de mama**” como factor de riesgo de recidiva local, con 6,1 veces mayor riesgo de RL que las pacientes sin antecedentes de cáncer de mama contralateral (HR=6,092; IC 95%= 2,08-17,81;  $p=0,001$ ). Respecto a las variables relacionadas con las características histológicas e inmunohistoquímicas, el **alto grado (III)** fue la primera vez que mostró ser un factor de riesgo de RL. Se halló que el riesgo de RL fue 2,4 veces mayor que en las lesiones de bajo grado (I, II), con HR= 2.371; IC 95%= 1.06-5.29; y valor  $p=0.035$ . Por otro lado, los **receptores de progesterona negativos y el tamaño tumoral total mayor** se mantuvieron como factores de riesgo de RL en este subgrupo de pacientes: Los tumores con **expresión negativa de receptores de progesterona** tuvieron 3,7 veces mayor riesgo de RL que los tumores RP positivos (HR= 3.686; IC 95%= 1.65-8.23;  $p=0.001$ ). Por cada milímetro de aumento de **tamaño tumoral total**, el riesgo de RL se incrementó un 4,8% (HR= 1.048; IC 95%= 1.01-1.09;  $P=0.015$ ). Finalmente, la **no administración de radioterapia** se repitió como factor de riesgo de RL con el valor HR mayor del análisis (HR=12.077; IC 95%= 4.96-29.40;  $p=0.000$ ). En la tabla 21 se representan los resultados del estudio bivariente.

Variables	Recidiva local (N=25)	Sin recidiva local (N=774)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor P
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS</b>				
Edad media ± DE	58.86±17.53	58.44±12.62	0.999 (0.97-1.03)	0.948
Antecedentes Familiares Cáncer mama				
Sí	4 (2%)	199 (98%)	0.646 (0.22-1.88)	0.424
No	21 (3.5%)	575 (96.5%)	Ref.	
Antecedentes Personales Cáncer mama				
Sí	4 (13.3%)	26 (86.7%)	6.092 (2.08-17.81)	<b>0.001</b>
No	21 (2.7%)	748 (97.3%)	Ref.	
Antecedentes Personales patología benigna				
Sí	3 (3.4%)	86 (96.6%)	1.161 (0.35-3.88)	0.809
No	22 (3.1%)	688 (96.9%)	Ref.	
Menopausia				
Sí	18 (3.3%)	530 (96.7%)	1.473 (0.61-3.53)	0.385
No	7 (2.8%)	244 (97.2%)	Ref.	
Procedente PCCM				
No	12 (4.8%)	238 (95.2%)	2.045 (0.93-4.48)	0.074
Sí	13 (2.4%)	536 (97.6%)	Ref.	
Tumor palpable				
No	11 (2.9%)	363 (97.1%)	0.859 (0.39-1.89)	0.706
Sí	14 (3.3%)	411 (96.7%)	Ref.	
Localización Mama				
CSE	5 (1.7%)	285 (98.3%)	0.459 (0.17-1.22)	0.120
No CSE	20 (3.9%)	489 (96.1%)	Ref.	
Mama Afecta				
Derecha	8 (2.2%)	357 (97.8%)	0.210 (0.03-1.70)	0.143
Izquierda	16 (3.8%)	401 (96.2%)	0.367 (0.05-2.80)	0.334
Ambas	1 (5.9%)	16 (94.1%)	Ref.	0.222
Presencia microcalcificaciones en mamografía				
Sí	3 (2.3%)	126 (97.7%)	0.805 (0.24-2.69)	0.725
No	22 (3.3%)	645 (96.7%)	Ref.	
Imagen Ecográfica				
Otros	4 (4.5%)	85 (95.5%)	1.358 (0.46-3.98)	0.576
Nódulo	20 (2.9%)	680 (97.1%)	Ref.	
Tamaño mamografía (media, mm.)	11.73±11.97	11.48±10.79	1.012 (0.97-1.05)	0.560
Tamaño ecografía (media, mm.)	15.84±10.13	13.97±7.85	1.037 (0.98-1.09)	0.194
Tamaño RMN (media, mm.)	22.50±10.74	18.08±9.37	1.045 (0.98-1.11)	0.156
Procedimiento dirigido				

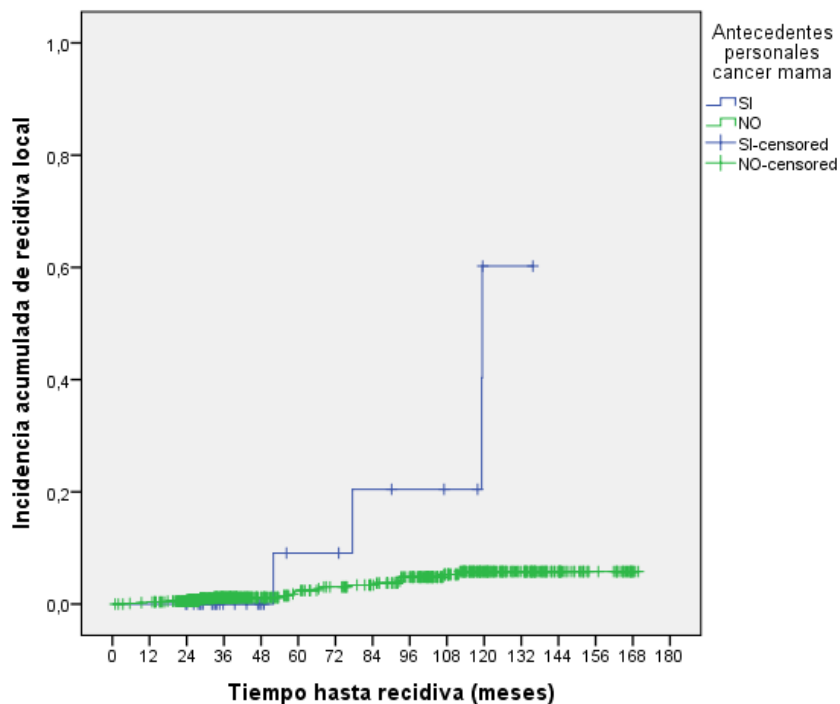


No	12 (3.6%)	322 (96.4%)	1.150 (0.52-2.52)	0.728
Sí	13 (2.8%)	452 (97.2%)	Ref.	
<b>VARIABLES QUIRÚRGICAS</b>				
Ampliación intraoperatoria del margen				
Realizada	10 (3.2%)	305 (96.8%)	1.165 (0.52-2.60)	0.708
No realizada	15 (3.1%)	469 (96.9%)	Ref.	
Margen definitivo				
Afecto	2 (4.3%)	44 (95.7%)	1.431 (0.34-6.07)	0.627
Libre	23 (3.1%)	730 (96.9%)	Ref.	
<b>VARIABLES HISTOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS</b>				
AP definitiva				
Ca lobulillar infiltrante	4 (4.6%)	83 (95.4%)	1.211 (0.41-3.53)	0.726
Otros Ca infiltrantes	21 (2.9%)	691 (97.1%)	Ref.	
Grado				
Alto (III)	11 (5.4%)	194 (94.6%)	2.371 (1.06-5.29)	0.035
Bajo (I, II)	13 (2.2%)	570 (97.8%)	Ref.	
Ki-67				
Positivo	5 (1.3%)	373 (98.7%)	65.458 (0.01-555865.2)	0.365
Negativo	0 (0%)	74 (100%)	Ref.	
Her2				
Positivo	5 (3.1%)	155 (96.9%)	1.339 (0.50-3.60)	0.564
Negativo	19 (3%)	615 (97%)	Ref.	
Estrógenos				
Negativo	5 (5.3%)	89 (94.7%)	1.745 (0.65-4.67)	0.268
Positivo	19 (2.7%)	683 (97.3%)	Ref.	
Progesterona				
Negativo	13 (7%)	172 (93%)	3.686 (1.65-8.23)	0.001
Positivo	11 (1.8%)	599 (98.2%)	Ref.	
Estadio T				
T1	18 (2.8%)	622 (97.2%)	0.533 (0.22-1.28)	0.158
T2-3	7 (4.4%)	152 (95.6%)	Ref.	
Tamaño histológico (media, mm.)				
	17.44±9.29	15.18±8.24	1.036 (0.99-1.08)	0.090
Tamaño total (media, mm.)				
	18.76 ± 9.41	15.57 ± 8.32	1.048 (1.01-1.09)	0.015
Estadio N				
N+	6 (2.1%)	278 (97.9%)	0.782 (0.30-2.02)	0.610
N0	15 (3.1%)	467 (96.9%)	Ref.	
<b>TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO</b>				
Radioterapia				
No	7 (18.9%)	30 (81.1%)	12.077 (4.96-29.40)	0.000
Sí	18 (2.4%)	744 (97.6%)	Ref.	
Quimioterapia				
No	6 (5.4%)	105 (94.6%)	1.304 (0.59-2.86)	0.508
Si	19 (2.8%)	669 (97.2%)	Ref.	

Hormonoterapia				
No	13 (3.3%)	379 (96.7%)	2.028 (0.81-5.08)	0.131
Si	12 (2.9%)	395 (97.1%)	Ref.	

**Tabla 21:** Análisis bivalente de factores de riesgo de recidiva local en pacientes con carcinoma infiltrante, intervenidas de BCS. Los valores Hazard Ratio (HR) se han obtenido mediante Regresión de Cox. PCCM: Programa de Cribado de Cáncer de Mama.

Las curvas de supervivencia Kaplan-Meier de las variables categóricas estadísticamente significativas mencionadas previamente se representan en las figuras 25-29. En las variables numéricas (tamaño tumoral total) se muestra un gráfico “Stem and leaf plot”.



**Figura 25:** Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable antecedentes personales de cáncer de mama.

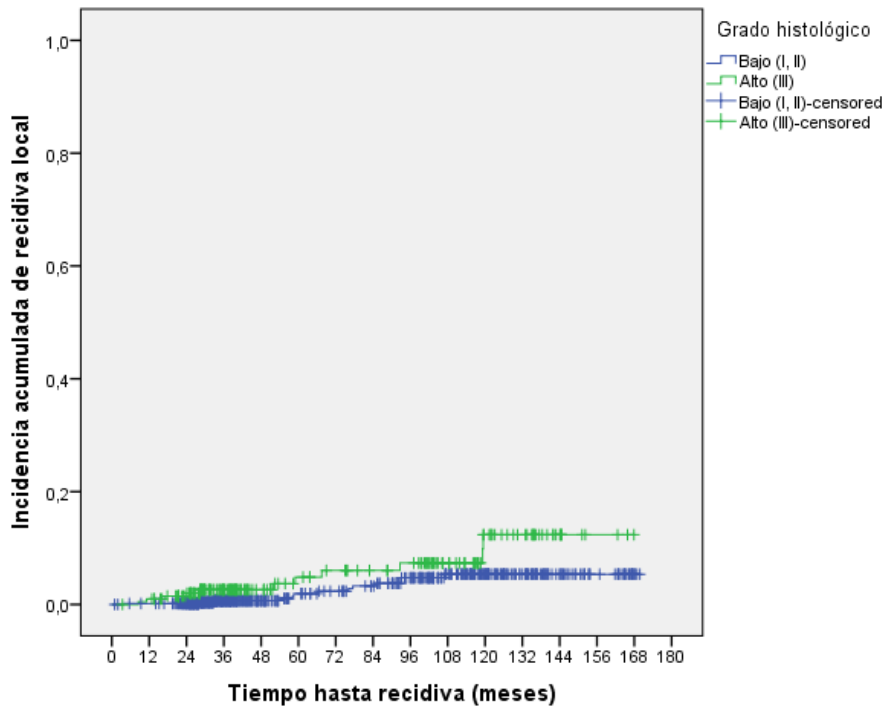


Figura 26: Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable grado histológico.

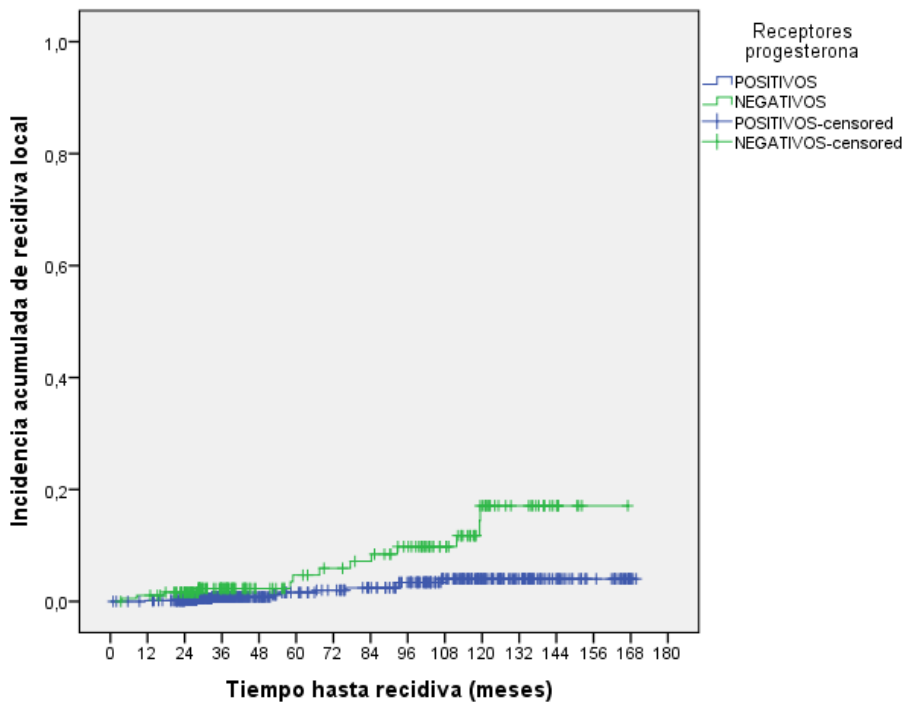


Figura 27: Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable expresión de receptores de progesterona.

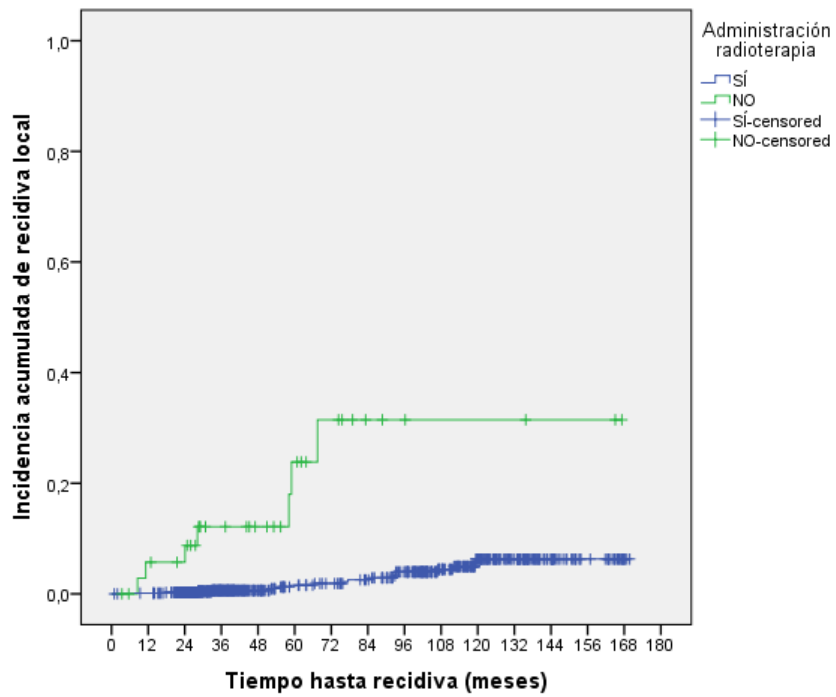


Figura 28: Función de incidencia acumulada de recidiva local de la variable administración de radioterapia.

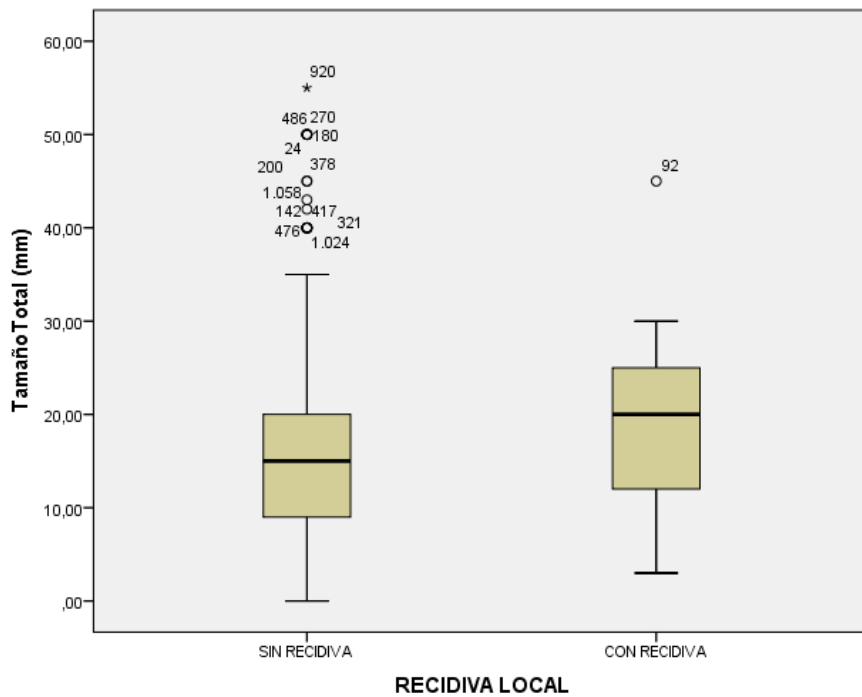


Figura 29: Stem and leaf plot de la variable Tamaño tumoral total.

### 3.2.3.2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS GRUPOS “RECIDIVA LOCAL” Y “SIN RECIDIVA LOCAL” EN EL GRUPO DE PACIENTES CON CARCINOMA INFILTRANTE: ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para realizar el estudio multivariante, se incluyeron las variables identificadas como estadísticamente significativas en el estudio bivariante, así como aquellas de interés clínico (estado del margen definitivo y AP definitiva). También se incluyó la variable Programa de Cribado de Cáncer de Mama (PCCM) por rozar la significación estadística en el análisis bivariante.

La variable “**antecedentes personales de cáncer de mama**” se confirmó como factor de riesgo de recidiva local en tumores infiltrantes, con 9,4 veces más riesgo de desarrollar RL que las pacientes sin antecedente de cáncer de mama contralateral (HR= 9,434; IC 95%= 2,76-32,29; p=0,000). La **ausencia de administración de radioterapia** se mantuvo también como el factor de riesgo con un HR mayor del estudio multivariante. Las pacientes con tumores infiltrantes que no recibieron radioterapia postoperatoria tuvieron 13,6 veces más riesgo de desarrollar RL que las pacientes tratadas con radioterapia (HR= 13,599; IC 95%= 4,57-40,49; p=0,000). Los tumores con ausencia de expresión de receptores de progesterona no tuvieron una recidiva local significativamente mayor que aquellos con RP positivos, pero las diferencias rozaron la significación estadística (p=0.059). En la tabla 22 se representan los resultados del estudio multivariante.

VARIABLES	HAZARD RATIO (IC 95%)	VALOR P
Antecedentes personales cáncer mama: Sí vs No	9.434 (2.76-32.29)	0.000
Procedente PDPCM: No vs Sí	1.100 (0.43-2.78)	0.840
Margen definitivo: Afecto vs libre	1.340 (0.29-6.10)	0.704
AP definitiva: Ca lobulillar infiltrante vs otros Ca infiltrantes	1.209 (0.32-4.56)	0.780
Grado: Alto (III) vs bajo (I, II)	1.657 (0.68-4.06)	0.270
Receptores Progesterona: Negativo vs positivo	2.324 (0.97-5.58)	0.059
Tamaño total (media, mm.)	1.044 (0.99-1.10)	0.101
Radioterapia: No vs Sí	13.599 (4.57-40.49)	0.000

**Tabla 22:** Análisis multivariante de factores de riesgo de recidiva local en pacientes con carcinoma infiltrante, intervenidas de BCS. Los valores Hazard Ratio (HR) se han obtenido mediante Regresión de Cox.

**AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y  
RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
TRATADAS CON CIRUGÍA CONSERVADORA**

**4. DISCUSIÓN**

## **4. DISCUSIÓN**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El objetivo principal de este estudio fue valorar el impacto del protocolo de evaluación intraoperatoria del espécimen quirúrgico que empleamos en nuestro centro sobre la frecuencia de margen afecto (MA) y de recidiva local (RL) tras cirugía conservadora por cáncer de mama. Se trata de un protocolo que se aplica mayoritariamente a carcinomas infiltrantes y se emplea en nuestro centro desde los años 90. Para ello se diseñó un estudio observacional, longitudinal, de cohortes retrospectivas, que incluía pacientes intervenidas de cáncer de mama mediante cirugía conservadora en una Unidad de Cirugía Mamaria de un centro terciario, entre los años 2004 y 2015.

Con este estudio realizado sobre dos muestras distintas se **pretendió identificar cual era la influencia real del protocolo de análisis intraoperatorio sobre la tasa de afección de márgenes y de recidiva local**. Además, estudiamos la validez y seguridad de dicho protocolo como prueba diagnóstica de margen afecto.

**Creemos que este trabajo se beneficia de dos factores: El número elevado de pacientes incluidas, y el haber realizado una diferenciación de la cirugía conservadora en dos muestras para reducir la heterogeneidad:**

1. Este estudio incluye una **muestra extensa de pacientes**, intervenidas por un número reducido de cirujanos, en una Unidad de Cirugía Mamaria que dispone de un seguimiento amplio de sus pacientes. Los estudios que emplean la evaluación macroscópica como técnica de análisis intraoperatorio del margen quirúrgico son escasos, y de pequeño tamaño muestral, con un máximo de 254 pacientes (34). Aunque los estudios que analizan los factores de riesgo de margen afecto o de



recidiva local son más numerosos, e incluyen tamaños muestrales más grandes, la mayoría no diferencian distintas intervenciones dentro del término “cirugía conservadora” y son muestras muy heterogéneas.

2. El **problema de muchos de los estudios publicados en este ámbito es la heterogeneidad de las muestras**, ya que combinan distintos tipos de cirugías, como tumorectomías, con grandes resecciones de mama, o pacientes sometidas a biopsias diagnósticas o tumorectomías de lesiones sin diagnóstico previo de malignidad, junto a segmentectomías propiamente dichas con radicalidad oncológica. El metanálisis de Houssami (65), por ejemplo, evalúa el efecto de la afectación del margen sobre la recidiva local en 28.162 sujetos de 33 artículos, con una mediana de 701 pacientes por estudio (rango 79 a 3899). Pero no diferencia con qué criterio han sido intervenidas las pacientes, ya que incluye el término “cirugía conservadora” como criterio de inclusión, sin especificar si han tenido una intencionalidad radical, si eran cirugías poco agresivas o incluían grandes resecciones mamarias, si tenían diagnóstico preoperatorio o no, etc.

Nuestro estudio se llevó a cabo sobre dos muestras distintas, para poder evaluar esta variabilidad en los criterios de inclusión. En la muestra general se estudió cómo influye esta variabilidad observada en la literatura sobre el MA y la RL. En la segunda parte, se evaluó la aplicación de nuestro protocolo y se estudió cómo afectan todos los factores descritos en la primera parte a una muestra más homogénea de pacientes como son los carcinomas infiltrantes para los que fue diseñado el protocolo.

## 4.2. ANÁLISIS DE LA MUESTRA 1

### 4.2.1. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE MARGENES AFECTOS:

Se realizó un análisis bivariante en la muestra de 1054 pacientes, en el que se compararon el grupo con márgenes afectos y el grupo con márgenes libres, para identificar posibles factores de riesgo asociados a la afección de bordes. Posteriormente se llevó a cabo un estudio multivariable para evaluar las posibles interacciones existentes entre los factores identificados en el estudio bivariante.

#### 4.2.1.1. Factores epidemiológicos:

Dentro de los factores epidemiológicos, se encontró que la **edad joven** se asocia a una mayor frecuencia de margen afecto, tanto en el análisis bivariante como en el multivariante (OR= 0.978; IC 95%=0,96-0,99; p=0,030). Esto es consistente con hallazgos descritos previamente en la bibliografía (17,24,56,58,66–70). Se ha sugerido que las diferencias en la biología tumoral y en la etiología de la enfermedad entre pacientes jóvenes y ancianas podrían explicar estas diferencias (66), además de las implicaciones que conlleva la edad en la planificación quirúrgica/terapéutica. Otros estudios mencionan que podría ser resultado de querer respetar más tejido mamario en mujeres jóvenes (71).

Además, en nuestro estudio las pacientes **con antecedentes de patología benigna de mama** (tumores benignos, cicatrices radiales, etc.), tuvieron significativamente mayor riesgo de afección de márgenes (OR=2,488, IC 95%= 1,42-4,35; p=0,001) en comparación con aquellas sin dichos antecedentes. Estos resultados se encontraron en el estudio bivariante, y fueron confirmados en el análisis multivariante. No hemos hallado en la

bibliografía publicaciones previas que describan esta relación, aunque sí se ha encontrado asociación entre la patología benigna de mama y el desarrollo de cáncer de mama: En un metanálisis de Dyrstad y col. publican un riesgo hasta casi 4 veces mayor de desarrollo de cáncer de mama en mujeres con patología mamaria no proliferativa con y sin atipia (72). Esta relación encontrada entre los antecedentes de patología benigna de mama y los márgenes afectos no implica estar intervenida previamente por este motivo. Este resultado quizás indica que deberíamos tener en cuenta dicho antecedente para obtener un margen más amplio. Pero los estudios publicados demuestran que la práctica rutinaria de adoptar un margen más extenso no obtiene beneficios en control local a largo plazo en cirugía conservadora de mama (9).

#### **4.2.1.2. Factores diagnósticos:**

Respecto a las variables diagnósticas, encontramos que la presencia de **microcalcificaciones en la mamografía** se asoció significativamente a un incremento del riesgo de margen afecto en nuestro análisis univariante (OR=2,180; IC 95%= 1,46-3,25; p=0,000). Aunque no fue confirmada en el modelo multivariante, estos hallazgos son consistentes con múltiples estudios previos (23,26,55,58,73–77).

Además, hallamos que cuando **la lesión no se presentaba como un nódulo en la ecografía**, se asociaba a márgenes positivos (OR= 0,344; IC 95%= 0,23-0,52; p= 0,000). Las lesiones que no forman nódulos en la ecografía generalmente son descritas como una distorsión de la arquitectura, calcificaciones, etc. Otros estudios han relacionado ciertas imágenes mamográficas como la ausencia de masa (55,56), la distorsión de la arquitectura (78), o la densidad mamográfica (77) con los márgenes positivos. Estudios recientes también comunican la relación existente entre realce no nodular en resonancia magnética (“non mass enhancement lesion”) con la presencia de margen afecto (79–81), pero no hemos encontrado en la bibliografía ninguna mención a los hallazgos ecográficos como

predictores de margen afecto. Esta variable tampoco fue confirmada como factor de riesgo en el modelo de regresión logística.

En cuanto a las lesiones no palpables y los procedimientos dirigidos, en la bibliografía a menudo se emplean ambos términos como sinónimos. Nosotros las hemos considerado como dos variables independientes, dado que determinadas lesiones necesitan la colocación de un arpón para facilitar su resección, aunque sean palpables. De hecho, en nuestra muestra el porcentaje de lesiones dirigidas (64,2%) fue mayor que la cifra global de tumores no palpables (54,6%). Es decir, además de las lesiones no palpables que necesitaron de la colocación de un arpón para asegurar la resección, un 22,8% de las lesiones palpables también fueron dirigidas mediante arpón metálico. Nuestro estudio halló **mayor riesgo de MA en lesiones no palpables respecto a palpables** (OR=1,659; IC95%=1,10-2,50; p=0,019). Otros estudios también han relacionado los tumores no palpables con un aumento del riesgo de MA, posiblemente porque estas lesiones implican mayor dificultad técnica (56,58,71,82,83). Por este motivo se han propuesto distintos métodos para tratar de reducir el riesgo de MA en lesiones no palpables. El más empleado es la cirugía guiada por arpón metálico, como se realiza en nuestro centro. Pero en este estudio se encontró que **el margen afecto de los tumores no palpables resecados mediante procedimiento guiado por arpón (12,5%) fue mayor que el de los tumores palpables (8,2% MA)**. Cuando incluíamos en el análisis todos los procedimientos dirigidos (palpables y no palpables), se seguían observando las mismas diferencias (12,3% MA en dirigidos respecto a 8% MA en no dirigidos, con OR 1,616; IC95% 1,04-2,50; p=0,039). Ni el procedimiento dirigido ni la lesión no palpable fueron confirmados como factores predictores de MA en el análisis multivariante, aunque el procedimiento dirigido la rozó (p=0,085). Otros estudios también han descrito el procedimiento dirigido como un factor de riesgo de MA (56,58,71,82,83).

**Por otro lado, la ausencia de diagnóstico preoperatorio** ya ha sido descrita previamente como factor de riesgo a prever para evitar el MA (55,56,58,67,82). El hecho de

disponer de un diagnóstico preoperatorio permite planificar adecuadamente la intervención, mejorando la tasa de margen afecto y de re-escisión. A los pacientes sin diagnóstico preoperatorio se les realizó una tumorectomía o biopsia quirúrgica en lugar de una segmentectomía. Como además no se les realizó análisis intraoperatorio del margen, es razonable que los 29 pacientes sin diagnóstico histológico de nuestra muestra tuvieran mayor tasa de MA (62,1% respecto a un 9,3% del grupo con diagnóstico preoperatorio). Una revisión publicada en 2014 por la Agency for Healthcare Research and Quality, que incluía 160 estudios, afirmaba que las mujeres con biopsia preoperatoria tenían 15 veces más probabilidad de tratarse del cáncer mediante un solo procedimiento quirúrgico que aquellas que fueron sometidas a biopsia quirúrgica (84). El hecho de no tener un diagnóstico preoperatorio se relaciona directamente con no realizar la evaluación intraoperatoria de bordes, por lo que este factor también fue un predictor de margen afecto, como se describe a continuación:

#### **Evaluación intraoperatoria macroscópica de bordes:**

Se obtuvo un 27,5% de márgenes afectados en pacientes no sometidos a análisis macroscópico de bordes, respecto al 6,1% en el grupo que no se analizó. Este resultado podría estar sesgado por otras variables como el diagnóstico preoperatorio (los que no tienen diagnóstico preoperatorio no se someten a evaluación intraoperatoria) o el diagnóstico definitivo de carcinoma intraductal (tampoco se evalúa el margen intraoperatoriamente), pero estas diferencias fueron estadísticamente significativas tanto en el estudio bivalente como en el multivalente (OR= 6.198; IC 95%= 3.28-11.71; p= 0.000). De hecho, la evaluación intraoperatoria macroscópica fue la variable que mostró el valor OR más elevado del estudio multivalente. Este resultado se discutirá en el análisis del protocolo de evaluación de márgenes intraoperatorio (MUESTRA 2).

#### **4.2.1.3. Factores de riesgo relacionados con el tumor:**

Respecto a los factores de riesgo relacionados con el tumor, encontramos un riesgo de MA 3,57 veces mayor en caso de **DCIS** respecto a lesiones infiltrantes (OR=3,57; IC 95%= 1,67-7,62; p=0,001). Este resultado es conocido previamente y por ello las guías recomiendan adoptar un margen más amplio en DCIS que en tumores infiltrantes, a pesar de su mejor pronóstico por definición (85). El **tamaño tumoral mayor** se asoció a un incremento del riesgo de MA, de forma que, por cada milímetro, se aumentó el riesgo de MA en 4,1% (OR=1,04; IC 95%= 1,02-1,06; p=0,000). Ambos resultados fueron confirmados en el restudio multivariante, y son concordantes con múltiples descripciones previas (24–26,56,57,68,70,86–88), constituyendo un importante desafío quirúrgico.

#### **4.2.1.4. Otros factores**

Existen otros factores en la literatura que han sido relacionados con la frecuencia de margen afecto: La multifocalidad (24,56,58,82), el grado tumoral (17,55,70,82) o la afectación ganglionar (24,56,66). La variable grado también fue incluida en nuestro modelo, pero no alcanzó significación estadística. La afectación ganglionar no se incluyó como variable para estudio en este grupo de pacientes, debido a que en los carcinomas intraductales y en las pacientes intervenidas sin criterios de radicalidad, el estado axilar no fue evaluado. Esta variable se analizará en el estudio de la MUESTRA 2. Respecto a la multifocalidad, es una característica que no fue recogida de entrada en nuestra base de datos, por lo que no pudimos evaluarla. Las características inmunohistoquímicas del tumor no demostraron diferencias significativas de MA.

#### 4.2.2 ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA LOCAL:

Se ha afirmado que por cada 4 recidivas locales evitadas en los primeros 5 años, se podría prevenir 1 muerte por cáncer de mama (36,89,90). Por ello, **predecir la posibilidad de RL en función de las características de la paciente, del tumor, o del procedimiento terapéutico, permitiría planificar y mejorar el tratamiento de las pacientes.** En este sentido, existen distintos modelos predictores de riesgo que intentan identificar qué pacientes podrían beneficiarse de una terapia intensiva, y quienes podrían evitar ciertos tratamientos sistémicos sin que esto afecte a su supervivencia (91). Estos se centran principalmente en factores dependientes de los subtipos moleculares, y no tanto en factores clínicos o quirúrgicos. Nuestro estudio cubre un periodo amplio de 14 años, en el que se ha observado avances significativos en el tratamiento del cáncer de mama. Pero algunos datos como el índice de proliferación celular Ki-67 se empezaron a estudiar a partir del año 2010, lo que hace que no pudiéramos analizar correctamente el impacto de los fenotipos moleculares sobre la RL.

El riesgo de recidiva local publicado en la bibliografía varía entre 3 y 15%, dependiendo del tipo de paciente estudiado (91,92), y ocurre principalmente durante los 3 primeros años de seguimiento, especialmente en mujeres jóvenes y tumores triple negativos (42,59,93,94). En nuestro estudio, 48 de 1054 pacientes (4,55%) tuvieron recidiva local durante el tiempo de seguimiento, lo que coincide con la bibliografía publicada. La incidencia acumulada de recidiva local a 2 años fue 0,1%, a 5 años 1,9% y a 10 años, 6,2%.

A continuación se analizan los factores de riesgo de RL hallados en nuestro estudio mediante regresión de Cox.

#### 4.2.2.1. Análisis de variables demográficas, clínicas y diagnósticas

- Antecedentes de cáncer de mama
- Microcalcificaciones en la mamografía
- Lesiones que no se presentaron como un nódulo en la ecografía

**Las pacientes con antecedentes de cáncer de mama** tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar una recidiva local a lo largo del seguimiento (9,8% respecto a 4,3% en las mujeres sin antecedentes de cáncer de mama), con HR= 3.515; IC 95%= 1.25-9.84, y valor p=0.017. Este resultado fue confirmado en el estudio multivariante (HR=9.434; IC 95%=2.76-32.29; p=0.000). La presencia de **microcalcificaciones en la mamografía** se asoció de forma significativa a la recidiva local (6,3% vs 3,9% en lesiones sin microcalcificaciones, con HR= 1.946; IC 95%= 1.10-3.47; p=0.024), y las **lesiones que no se presentaron como un nódulo en la ecografía también** tuvieron mayor riesgo de recidiva local que las lesiones nodulares (8% vs 3,4%; HR= 2.287; IC 95%= 1.28-4.08; p=0.005). Estos dos últimos factores de riesgo de RL no fueron confirmados en el análisis multivariante.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de factores predictores de RL, pero no se encontró ningún estudio que mencione este tipo de hallazgo radiológico preoperatorio como predictor de RL. Tampoco encontramos estudios previos que relacionen el cáncer de mama contralateral con el riesgo de RL. La mayoría de trabajos examinan el impacto de las características inmunohistoquímicas, del subtipo molecular y del tratamiento sobre la RL.

Dentro de las variables demográficas, la EDAD joven es el factor pronóstico más importante demostrado por distintos estudios con amplias cohortes y largo seguimiento (36–39,46,59,91,95). Las pacientes menores de 35 años tienen un riesgo especialmente elevado, hasta 30% RL a 10 años (96,97). En pacientes jóvenes suelen asociarse



características clinicopatológicas desfavorables, como tumores más grandes, de alto grado, con negatividad de receptores hormonales o afectación ganglionar. En nuestra serie, la edad media de las mujeres que tuvieron RL fue 56,21 años (DE 14,3); respecto a 58,26 años (DE 12,5) en el grupo sin RL. Aunque las mujeres con RL eran más jóvenes, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (HR=0.996; IC95%=0.97-1.02; p=0.760). Se incluyó la variable edad en el modelo multivariable por su interés pronóstico, pero tampoco fue confirmada como factor de riesgo de RL (HR=0.975; IC95%=0.95-1.00; p=0.087).

#### 4.2.2.2. Análisis de variables quirúrgicas

- Las pacientes con margen definitivo afecto tuvieron mayor porcentaje de RL, pero no fue una diferencia estadísticamente significativa.
- No realizar la evaluación intraoperatoria de los bordes fue un factor de riesgo significativo de RL.

Desde hace muchos años es conocido que la presencia de **márgenes positivos se asocia a aumento de la RL** tras cirugía conservadora, aunque la incidencia de RL reportada es variable entre distintos estudios (38,40,41,47,95). Existe una **gran variabilidad en la práctica clínica** entre distintos centros y países en cuanto a la definición y manejo del margen afecto. Esto dificulta la cuantificación y el conocimiento de la relación real entre el margen afecto y la recidiva local. El margen negativo no garantiza la ausencia de cáncer residual en la mama, según demuestran estudios antiguos (48,49), solo predice que la carga tumoral residual es mínima, y que en su caso sería controlable con terapia adyuvante. El metanálisis de Houssami previamente citado ya afirma que aumentar la distancia para definir el margen negativo no contribuye a mejorar la odds de RL (18).

Nuestro estudio encontró casi dos veces más riesgo de RL en pacientes con margen afecto respecto a libre (8% vs 4,1%, respectivamente), pero estas diferencias no alcanzaron la significación estadística en el estudio bivariado (HR= 1.792; IC 95%=0.87-3.70; p=0.115).

Esto probablemente se explique porque las pacientes con margen afecto fueron reintervenidas quirúrgicamente para ampliación de bordes. A pesar de ello incluimos la variable estado del margen en el modelo multivariante por su importancia en la bibliografía, y estas diferencias rozaron la significación estadística (HR= 3.337; IC 95%= 1.00-11.18; p=0.051).

Como se ha descrito anteriormente, no queda claro si realizar ampliaciones intraoperatorias de márgenes rutinarias (“routine **cavity shave margins**”) aumenta o disminuye la proporción de segundas cirugías (30,31,98,99). Un ensayo clínico aleatorizado que incluía 76 tumores de mama ha sugerido que esta técnica podría disminuir el riesgo de RL (100), pero en la búsqueda bibliográfica efectuada no hemos encontrado otros estudios que relacionen este tipo de intervenciones con una disminución del riesgo de RL.

Por todos estos motivos, existe **controversia respecto a la necesidad de reintervención quirúrgica para ampliación de márgenes en tumores con afectación focal del margen** y características de bajo riesgo. Algunas guías como la Guía Nacional Holandesa recomiendan no realizar una reescisión para márgenes focalmente positivos tras cirugía conservadora en carcinoma invasivo, y en su lugar administrar radioterapia completa de la mama con Boost sobre el lecho tumoral (101). Estudios como el de E.Vos y col. afirman que la omisión de la reintervención en márgenes afectados focalmente, no perjudica la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad: En su estudio observaron significativamente mayor RL en comparación con pacientes reintervenidas (HR ajustado 0.30, IC 95% 0.11–0.82), aunque la diferencia absoluta fue pequeña (1.8% a 5 años), con número de eventos absolutos bajos en ambos grupos (2.9% versus 1.1% a 5 años). Concluyen que, aunque la diferencia en RL no es clínicamente relevante, es necesaria mayor evidencia para adoptar esta recomendación (50).

Por otro lado, nuestro estudio halló que las pacientes que no fueron sometidas al análisis intraoperatorio de márgenes tuvieron 3,7 veces más riesgo de RL (HR=3.695;

IC95%=2.10-6.51;  $p=0.000$ ). Estas diferencias probablemente se expliquen porque estos casos tienen mayor porcentaje de margen afecto, como vimos en el estudio de factores de riesgo de margen afecto. Además, muchas de las pacientes no sometidas al análisis intraoperatorio son tumores DCIS, que como veremos a continuación, fue un factor de riesgo independiente de RL. Estas diferencias fueron confirmadas como significativas en el estudio multivariante (HR=3.142; IC95%=1.16-8.51;  $p=0.024$ ).

#### 4.2.2.3. Variables histológicas e inmunohistoquímicas

- DCIS
- Tamaño tumoral mayor
- Expresión negativa de receptores de progesterona (RP)

El carcinoma intraductal de mama (**DCIS**), que acompaña al carcinoma invasivo hasta un 30% de las veces, **constituye en sí mismo un factor de riesgo de recidiva local** en distintos y antiguos estudios publicados (38,40,41,102). En nuestro estudio se obtuvo 2,7 veces más riesgo de RL en DCIS respecto a tumores infiltrantes, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el estudio bivariante (HR=2.679; IC95%=1.41-5.07;  $p=0.002$ ), pero no confirmadas en el análisis multivariante (HR=1.610; IC95%=0.47-5.49;  $p=0.446$ ).

Aunque el riesgo de RL es elevado, el DCIS constituye en sí mismo una patología con un pronóstico favorable, sin diferencias en términos de supervivencia independientemente del tratamiento empleado (103). Por eso se han realizado distintos algoritmos y búsquedas de posibles factores de riesgo asociados al DCIS que permitan seleccionar pacientes a evitar la radioterapia adyuvante a la cirugía conservadora, sin aumentar su riesgo de RL:

En este sentido, el **índice pronóstico University of Southern California/Van Nuys**

(USC/VNPI) publicado por Silverstein y col. (104) es un algoritmo que cuantifica cinco factores **predictores de RL en pacientes con DCIS (tamaño tumoral, distancia al margen, edad, grado nuclear y comedonecrosis)**, tratadas con cirugía conservadora. Se designa un Score entre 1 y 3 a cada uno de los factores, que sumados ofrecen un Score global entre 4 y 12, proporcionando una herramienta útil para la toma de decisiones terapéuticas (figura ). En 2012 actualizaron las recomendaciones para obtener como objetivo una recurrencia local menor de 20% a 12 años. Afirman que no existen diferencias en mortalidad independientemente de la opción terapéutica elegida, dado que el DCIS es una patología altamente favorable (105). Así, para puntuaciones de 4-6 o 7 con margen  $\geq 3$ mm recomiendan únicamente cirugía (y omitir radioterapia). Para pacientes con puntuación de 7 con margen  $< 3$ mm u 8 con margen  $\geq 3$ mm o 9 con margen  $\geq 5$ mm, recomiendan escisión más radioterapia. Para pacientes con puntuación de 8 con margen  $< 3$ mm, 9 con margen  $< 5$ mm y puntuaciones de 10 a 12, recomiendan mastectomía. En nuestro centro se emplea de forma rutinaria la radioterapia como tratamiento adyuvante a la cirugía conservadora en DCIS, excepto en casos puntuales de pacientes ancianas o con tumores de muy bajo riesgo, siempre consensuado en el Comité Multidisciplinar. Esta herramienta es útil para conocer el pronóstico de los tumores DCIS, que puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas, pero asumiendo una RL menor de 20% a 12 años.

Score	1	2	3
Size	$\leq 15$ mm	16–40	$> 40$
Margin	$\geq 10$ mm	1–9	$< 1$
VN class	Grade 1/2 without necrosis	Grade 1/2 with necrosis	Grade 3
Age	$> 60$	40–60	$< 40$

**Figura 30:** Algoritmo pronóstico University of Southern California/Van Nuys (USC/VNPI)

El **tamaño tumoral, la afectación axilar y el grado de diferenciación tumoral** son otros factores de riesgo tumorales atribuidos a la RL (38,39,42). En nuestra serie, el tamaño tumoral mayor se asoció significativamente a mayor RL, incrementándose el riesgo de recidiva un 3,1% por cada milímetro (HR= 1.031; IC 95%= 1.00-1.06; p= 0.029). Este resultado no fue confirmado en el análisis multivariante. Respecto al grado tumoral, este fue analizado tanto en la muestra 1 como en la 2. El grado tumoral alto se mostró como factor de riesgo de RL en el grupo de tumores infiltrantes (muestra 2), pero no fue un factor independiente de RL en el estudio multivariable.

En cuanto al subtipo biológico, algunos estudios hallan mayor RL en pacientes con **subtipos luminal B, HER2 y triple negativos** en comparación con el subtipo luminal A (39,42). Nuestro estudio encontró un **riesgo de RL significativamente mayor en pacientes con expresión negativa de receptores de progesterona** (7% vs 2,7% en tumores con expresión de receptores de progesterona; HR= 2.513; IC 95%= 1.32-4.81; p=0.005), pero no fue significativo en el estudio multivariante. Algunos trabajos mencionan la importancia del RP negativo como predictor de recaída, aún en presencia de RE positivos (106,107), por lo que representa un factor importante en la elección del tratamiento sistémico. Diversos estudios muestran que **un índice de proliferación Ki-67 elevado** se asocia a peor supervivencia global así como peor supervivencia libre de enfermedad a distancia (43–46,108). Por otro lado, es un predictor de buena respuesta a quimioterapia. Elkhuizen y col. (46) encontraron que niveles elevados de Ki-67 se asocian con mayor RL tras cirugía conservadora. En nuestra serie no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con índice Ki-67 bajo o elevado, pero como ya se explicó previamente, es una variable que no pudo ser bien estudiada porque hasta el año 2010 no se determinaba de forma sistemática.

#### 4.2.2.4. Variables relacionadas con el tratamiento adyuvante

- Ausencia de radioterapia complementaria

Distintos estudios randomizados demuestran que la radioterapia postoperatoria tras cirugía conservadora de mama reduce de forma significativa el riesgo de recurrencia local, y además reduce moderadamente el riesgo de mortalidad por cáncer de mama (90,109–111). Un metanálisis que incluye 10801 mujeres de 17 ensayos clínicos aleatorizados afirma que este beneficio de la radioterapia varía notablemente en función de las características de la paciente (edad, tamaño tumoral, grado, estado de receptores hormonales, extensión de la cirugía), y puede ayudar a tomar decisiones terapéuticas (90). En nuestro estudio, la ausencia de radioterapia complementaria fue un factor de riesgo de recidiva local (17,5% vs 3,8%; HR= 5.871; IC 95%= 2.91-11.83; p=0.000), pero como ya se comentó previamente, este resultado hay que interpretarlo con cautela: La variable radioterapia tiene una distribución muy asimétrica, con tan solo 57 pacientes (5,4% del total) que no recibieron radioterapia, respecto a 997 que sí la recibieron (94,6%). Por eso consideramos que este hallazgo, aunque coincide con lo publicado en la bibliografía, en este contexto es poco valorable.

## 4.3. ANÁLISIS DE LA MUESTRA 2

### 4.3.1. IMPACTO DEL PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DE MÁRGENES

#### INTRAOPERATORIO

En la segunda muestra del estudio solo incluimos aquellas pacientes con diagnóstico final de carcinoma infiltrante que habían sido sometidas al protocolo de análisis intraoperatorio. Este protocolo de evaluación de los márgenes quirúrgicos consistía en una valoración macroscópica intraoperatoria por parte del patólogo. Previamente el espécimen había sido marcado mediante clips para orientarlo adecuadamente, y posteriormente este se pincelaba con tinta china. Si se consideraba que el margen estaba próximo o afectado por el tumor, se procedía a la ampliación intraoperatoria del margen correspondiente. Como definición de margen afecto se tomó durante todo el periodo estudiado la acordada por el consenso de la ASCO/ASTRO en 2014 (19,65), “no ink on tumor”.

En este apartado del estudio se analizarán los resultados del análisis macroscópico como prueba diagnóstica de margen afecto, en comparación a otros estudios publicados. Se compararán dichos resultados con otras técnicas de análisis del margen intraoperatorio.

#### 4.3.2.1. Resultados del análisis intraoperatorio macroscópico:

Como se ha desarrollado anteriormente, las pacientes que cumplían el protocolo de evaluación de márgenes fueron aquellas sometidas a segmentectomía o tumorectomía ampliada con criterios oncológicos, y los tumores infiltrantes. Un 79,8% de los tumores eran carcinomas ductales infiltrantes, un 10,9% carcinomas lobulillares, y el 9,3% restante, otros tumores infiltrantes.

De los 799 pacientes sometidos al análisis intraoperatorio macroscópico, en 312 se realizó una ampliación intraoperatoria (39% de la muestra). En la evaluación definitiva se confirmó que 123 de las 312 tenían el margen afecto (39,4% verdaderos positivos), y 189 no (60,6% falsos positivos). Por otro lado, 487 pacientes tuvieron un margen inicial libre y no se amplió el margen intraoperatoriamente. 459 de estas pacientes tuvieron un margen final libre (94,2% verdaderos negativos), pero 28 pacientes tuvieron el margen final afecto (5,8% falsos negativos).

Si no se hubiera realizado el análisis intraoperatorio del margen (es decir, si el margen se hubiera considerado como definitivo desde la primera resección, sin tener en cuenta la ampliación realizada), la tasa de margen afecto definitivo hubiera sido 18,9% (falsos negativos más verdaderos positivos: 151 pacientes de 799). **Gracias a las ampliaciones intraoperatorias, la tasa de margen afecto definitivo en tumores infiltrantes se redujo de un hipotético 18,9% a un 5,7%:** Hubo 46 pacientes con margen final afecto, 28 del grupo de margen intraoperatorio libre, y 18 del grupo de márgenes intraoperatorios comprometidos.

Respecto a la **tasa de rescisión**, 38 de los 46 pacientes con margen definitivo afecto fueron intervenidos por segunda vez para ampliación de bordes (**4,7%**). En los 8 restantes se



desestimó la reintervención por tratarse de pacientes de edad avanzada, o tener una afectación puntual del margen, o tumores de bajo grado.

**Esta cifra de margen definitivo afecto (5,7%) es muy baja en comparación con los resultados publicados.** La Sociedad Americana de Cirujanos de Mama (American Society of Breast Surgeons; ASBrS) comunicaba una cifra de 21,6% de reescisión en el año 2013 y de 16,5% en el 2015, según su base de datos Nacional “Mastery® Database” (112). Considerando que estas cifras eran excesivamente elevadas realizaron una Conferencia Multidisciplinar en 2015 donde desarrollaron 10 herramientas para tratar de disminuir la tasa de margen afecto (“Conferencia CALLER”) (30). Después de 4 años, tras tomar dichas medidas de las que hablaremos posteriormente, publicaron una tasa de rescisión de 12.3% (según el registro nacional de la ASBrS en el que constaban 71 cirujanos). Esta cifra del año 2019 es notablemente superior a la obtenida por nuestro estudio. Pero también reconocemos que nosotros logramos este resultado en un grupo muy homogéneo de pacientes, sometidas todas ellas a análisis intraoperatorio del margen, siguiendo criterios de radicalidad oncológica. Quizás la “MUESTRA 1” sería más comparable a dicha serie, donde se agrupan cirugías conservadoras de mama con y sin análisis intraoperatorio, con distinta histología, etc. El margen afecto que obtuvimos en la MUESTRA 1 fue 10,7%, cifra discretamente inferior a la publicada por la ASBrS.

Esto refuerza, como vimos previamente, la importancia de realizar un análisis intraoperatorio del margen para disminuir la tasa de margen afecto. De hecho, una de las recomendaciones clave de la conferencia CALLER fue el empleo del análisis patológico intraoperatorio. Este factor se asoció a disminución de reoperaciones en la revisión que realizaron en 2019 (112).

#### **4.3.1.2. La evaluación macroscópica como prueba diagnóstica de margen afecto**

La sensibilidad de la evaluación macroscópica como prueba diagnóstica de márgenes afectados fue 0,81; y su especificidad 0,71. El valor predictivo positivo (VPP) fue 0,39; y el valor predictivo negativo (VPN) 0,94. La tasa de verdaderos positivos fue 39,4%, en cambio la tasa de verdaderos negativos fue 94,2%.

La verdadera utilidad de la prueba es su elevado VPN, de forma que cuando el patólogo indica que el margen macroscópico se encuentra libre, con 94% de probabilidad será cierto. Los valores predictivos positivo y negativo indican la probabilidad de que la prueba diagnóstica evaluada coincida con la realidad, es decir, son conceptos que en la práctica clínica dependen de la prevalencia de la característica buscada en una población específica (113). Estos valores de VPP y VPN expresan la SEGURIDAD de una prueba, es decir, la probabilidad que ante un resultado positivo o negativo de una prueba, el paciente presente o no la enfermedad (en nuestro caso un margen afecto). Cuanto más rara sea la característica a evaluar (el margen afecto en nuestro caso), el VPN será más alto, es decir, que el análisis macroscópico intraoperatorio indique que el margen es normal hace muy probable que el paciente no tenga un margen afecto. Al contrario, cuanto más común fuera el margen afecto, el VPP sería más elevado y el VPN sería más bajo. En nuestra serie la tasa de margen afecto es muy baja (5,7%), lo que hace que el VPN sea elevado y el VPP más bajo. El hecho de que el VPP sea bajo (39%) es comprensible, ya que nuestra prueba predice la probabilidad de que el margen sea positivo, pero también amenazado. Esto provoca que se realicen un elevado número de ampliaciones (39%, es decir, 312 sobre 799 evaluados), con ausencia de tumor residual en el 74% de ellas. A pesar de esto, disminuye de manera considerable la necesidad de una segunda operación.

#### 4.3.1.3. Comparación de nuestros resultados con la bibliografía publicada

**Al comparar nuestros resultados con lo publicado en la literatura**, un matiz importante es que en muchos de estos trabajos no evalúan directamente la frecuencia de margen afecto, sino que la estudian de manera indirecta, comunicando la frecuencia de reoperaciones o re-escisiones realizadas para conseguir un margen libre. Aunque nosotros empleamos el término “tasa o frecuencia de margen afecto”, algunos trabajos directamente comunican su “tasa de re-escisión”.

Otro punto importante a tener en cuenta en la bibliografía es que, las comparaciones de tasas de margen afecto pueden ser arriesgadas, debido a la gran heterogeneidad de los estudios publicados. Esto hace que las tasas de MA sean muy variables y con rangos demasiado amplios, que varían entre 4-31% (82,114). Globalmente sí que coinciden en que la implementación del "no tumor on ink", propuesto por las directrices SSO-ASTRO en 2014 hizo que disminuyera significativamente la tasa de re-escisión (58,114), pero los rangos de reintervención actual comunicados siguen siendo muy variables, entre 1-28% (115–117).

Por estos motivos, **comparamos nuestros resultados con los de los estudios que empleaban un protocolo similar de análisis macroscópico** para evaluar los márgenes (29,33–35,118–122): Fleming y col, en su estudio retrospectivo, encontraron una frecuencia de MA del 21,4 % en las pacientes en las que no hacían examen macroscópico intraoperatorio y un 9,1 % en las que si lo hacían. De manera similar a la nuestra, solo hacían evaluación intraoperatoria macroscópica a las pacientes con carcinomas infiltrantes, ya que los márgenes de los carcinomas intraductales son peor definidos (33). Nuestra frecuencia de MA ha sido menor a la publicada por Fleming y col, aunque esta diferencia probablemente se explica

porque usaron otro criterio para definir la positividad (distancia margen/tumor <10mm). La sensibilidad de su procedimiento fue 0,73; y la especificidad fue 0,88.

Otros grupos que realizan evaluación macroscópica intraoperatoria como Balch y col. publican una frecuencia de margen afecto de 25%; con una sensibilidad de 0,72; especificidad 0,50; VPP de 0,33; y VPN de 0,84. Su frecuencia de ampliaciones intraoperatorias fue 55%. Concluyen que la evaluación macroscópica del espécimen no refleja el estado del margen en el 25% de las mujeres intervenidas, e insisten en la búsqueda de otras técnicas para reducir la tasa de margen afecto (34). En cambio, en nuestro caso, la evaluación intraoperatoria nos ha permitido reducir la tasa de margen afecto de forma significativa, de la misma forma que Cabioglu y col; quienes analizan retrospectivamente pacientes del M.D. Anderson Cancer Center; y afirman que la ampliación intraoperatoria del margen convierte  $\frac{1}{4}$  de los especímenes con margen inicial positivo/amenazado, en márgenes negativos (35). Estos últimos emplean en la evaluación intraoperatoria el examen macroscópico y la radiografía del espécimen, con cortes por congelación en casos de duda, y publican una tasa definitiva de margen positivo/cercano de 20%, pero un 9% de tasa de re-operación. A pesar de que recomiendan su protocolo de análisis intraoperatorio como técnica estándar, subrayan que requiere coordinación multidisciplinar y tiempo adicional. Un grupo español que realiza ecografía intraoperatoria junto a la evaluación macroscópica, publica una sensibilidad de 0,8; con especificidad de 0,87, VPP de 0,23 y VPN de 0,95 para ambas técnicas (123). Su frecuencia de MA fue 13,3%. Singh y col. tras un estudio randomizado, sugieren que se puede mejorar la precisión de las ampliaciones y reducir las cifras de re-escisión realizando la tinción del espécimen en quirófano por parte del cirujano (124).

Respecto al análisis intraoperatorio del margen en los tumores DCIS, pocos grupos lo realizan. Sin embargo, Chagpar y col. analizan 109 pacientes diagnosticados de DCIS en M.D. Anderson Cáncer Center, y publican que un 54,3% de los pacientes con margen inicial afecto/amenazado tuvieron un margen final negativo gracias a la ampliación intraoperatoria.

A pesar de ello, un 22% de los pacientes requirieron una segunda operación (125). La obtención de márgenes negativos en DCIS sigue siendo un desafío, a pesar de conocer el diagnóstico preoperatoriamente y de la realización del análisis intraoperatorio.

#### **4.3.1.4. Otros métodos de evaluación intraoperatoria de los márgenes**

Existen otros métodos de evaluación intraoperatoria de los márgenes que han sido valorados en la literatura. Se han empleado el **corte por congelación o la citología**, y ambos se asocian significativamente a menor tasa de re-escisión, al permitir ampliar intraoperatoriamente el margen (32,74,118,126,127). Para el corte por congelación se han encontrado cifras de un 10% de re-escisión y del 11% con citología, comparado con 35% en el grupo sin análisis intraoperatorio. En una revisión sistemática del 2018, se describe una sensibilidad de 72% y una especificidad de 97% de la impronta citológica, con sensibilidad de 83% y especificidad de 95% para cortes por congelación (127). La proporción de pacientes en las que la ampliación intraoperatoria es necesaria es similar a la nuestra (33% versus 39% en nuestra muestra). Otros métodos empleados son la **ecografía intraoperatoria o la radiografía del espécimen**. En un metanálisis reciente se han comparado estos métodos de análisis intraoperatorio del espécimen para la valoración de los márgenes. Sus resultados indican que el corte por congelación y la citología tienen mayor precisión diagnóstica respecto a la ecografía intraoperatoria o la radiografía del espécimen. Los autores manifiestan que estas técnicas requieren más tiempo y consumo de recursos, y esto ha impedido su empleo generalizado (29).

Varios estudios analizan la utilidad de la radiografía del espécimen como prueba diagnóstica de margen afecto (32,128,129). Gray y col. en una revisión sistemática concluyen que esta no mejora la tasa de margen afecto, pero sí la recomiendan como ayuda para el manejo de márgenes en pacientes seleccionados con microcalcificaciones (grado recomendación 2C) (98). De hecho, un metanálisis sugiere que la radiografía del arpón es

inferior al análisis intraoperatorio patológico para conseguir bordes libres (27). Nosotros no consideramos la radiografía del espécimen como una prueba diagnóstica de margen afecto, si no que la empleamos para comprobar la integridad del arpón y documentar la inclusión de la lesión en la pieza quirúrgica.

Laws y col comparan la ecografía intraoperatoria, la radiografía del espécimen y la evaluación macroscópica en una cohorte de 588 pacientes de 14 instituciones. Aunque la evaluación macroscópica reduce significativamente tanto la tasa de margen afecto como la de re-escisión, concluyen que esta técnica requiere patólogos y cirujanos especializados en cáncer de mama, y que por ello estos resultados no son generalizables (86).

Por otro lado, dentro de las recomendaciones de la ASBrS para reducir reoperaciones se incluye la realización rutinaria de ecografía intraoperatoria. Esta recomendación obtuvo mayor potencia estadística que la evaluación macroscópica intraoperatoria (valor-F 4,9 vs 5,3 respectivamente) (112).

Distintos estudios recientes han propuesto la ampliación de todos los márgenes quirúrgicos (en inglés **Cavity Shave Margins CSM**) (30–32,99). Esta técnica consigue una disminución significativa de la frecuencia de MA tras BCS. Sin embargo, puede deteriorar el resultado estético, al requerir la escisión de un mayor volumen de tejido mamario, e incrementa el tiempo quirúrgico. La frecuencia de MA comunicada es algo más alta que la que hemos obtenido con la evaluación macroscópica de los márgenes (5,7 % en nuestro estudio y 9,7 % con la CSM) (31). Al realizar una ampliación intraoperatoria dirigida por los resultados del estudio macroscópico de los márgenes realizamos un “shaving dirigido”. De esta forma, la cantidad de volumen mamario perdido es menor y se preserva la estética de la mama. Además, a diferencia de otros métodos, nuestra evaluación intraoperatoria apenas influye en el tiempo quirúrgico, ya que el patólogo la realiza mientras en quirófano continuamos con la biopsia del ganglio centinela o la reconstrucción mamaria. Bolger y col. no encontraron diferencias significativas en el tiempo quirúrgico entre los grupos CSM

versus examen macroscópico (99), para unas cifras de márgenes afectos similares (24% con CSM y 26% con análisis macroscópico).

En la última actualización de las herramientas de la ASBrS (2019) para reducir la tasa de reoperaciones se recomienda emplear la técnica CSM de forma rutinaria en pacientes con tumores grandes y componente DCIS extenso asociado. Pero en el ranking jerárquico de todas las medidas recomendadas, la evaluación intraoperatoria patológica del margen (macro o microscópica) obtuvo mayor poder estadístico que la técnica CSM (valor-F 3,8 vs 4,9 respectivamente) (112).

Existen métodos emergentes de diagnóstico de MA que se están desarrollando con objetivo de mejorar rapidez, coste, fiabilidad y exactitud diagnóstica (130). Se trata de técnicas basadas en tomografía computarizada (Optical Coherence Tomography, Microcomputed Tomography), RMN ex vivo, espectroscopia por radiofrecuencia (dispositivo MarginProbe™), espectroscopia por bioimpedancia (dispositivo ClearEdge), espectroscopia combinada con autofluorescencia, microscopios ultravioletas e incluso pruebas químicas basadas en propiedades fluorescentes activadas por enzimas específicas de cáncer. Son métodos aún en desarrollo que podrían plantearse en un futuro para análisis del margen en tiempo real.

#### 4.3.1.5. Conclusión

La Sociedad Americana de Cirujanos de Mama (American Society of Breast Surgeons, ASBrS) recomienda con una evidencia fuerte en una actualización de la Conferencia CALLER que publica en 2018, realizar un análisis patológico intraoperatorio del espécimen para reducir los márgenes afectos, siempre que técnicamente sea posible (131). La recomendación de EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) como criterio de calidad en las Unidades de Mama es lograr que las pacientes sean tratadas en un solo procedimiento en un 80% de los casos, con objetivo de alcanzar el 90% (132).

Nosotros reconocemos que la evaluación macroscópica no es accesible para todos, ya que precisa recursos técnicos y la implicación de distintos especialistas. A pesar de ello la recomendamos como prueba diagnóstica principal de márgenes afectos, ya que hemos demostrado que es una prueba eficaz, con elevado valor predictivo negativo, permitiendo seleccionar con seguridad los pacientes que van a tener un margen negativo. Así, consigue reducir de forma significativa la tasa de márgenes afectos, y por lo tanto de reintervenciones, consumiendo poco tiempo quirúrgico.



#### 4.3.2. ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO DE AFECCION DE BORDES EN EL SUBGRUPO DE 799 PACIENTES

En este subgrupo de pacientes se incluyeron los pacientes con tumores infiltrantes que fueron sometidos a análisis intraoperatorio de bordes. Se repitió el mismo estudio de factores de riesgo bivariante y multivariante, para evaluar si dichos factores de riesgo se modificaban respecto a los descritos en la muestra global.

##### **4.3.3.1. Factores coincidentes en ambos grupos**

Las variables que fueron asociadas de forma significativa a los márgenes afectados en las dos muestras del estudio fueron: **Edad** (OR= 0.971; IC 95%= 0.94-0.998; p= 0.035), **imagen ecográfica** (OR= 3.186; IC 95%= 1.49-6.83; p= 0.003) y **tamaño tumoral total** (media= 15.492 ± 8.23DE; p= 0.021). Tanto la edad (OR=0.971; IC95%=0.94-0.998; p=0.035), como la imagen ecográfica (OR=3.186; IC95%= 1.49-6.83; p=0.003) se mantuvieron como significativas en el estudio multivariante.

El hecho de que estas 3 variables se muestren como significativas tanto en la MUESTRA 1 como en la MUESTRA 2 destaca el valor de que, aunque eliminemos las cirugías no programadas y los carcinomas intraductales, las 3 siguen siendo significativas en el grupo de infiltrantes. La edad y el tamaño tumoral son variables ampliamente estudiadas en la bibliografía, y nuestro estudio las confirma. La variable imagen ecográfica en cambio, es un factor de riesgo poco estudiado hasta ahora. Aunque en la MUESTRA 1 no se confirmó como significativa en el estudio multivariante, cuando eliminamos tumores intraductales y cirugías no oncológicas sí que se muestra como factor de riesgo independiente. Esto implica que debemos mejorar en el esfuerzo por obtener márgenes amplios en los tumores infiltrantes que por ecografía no se representan como un nódulo (calcificación, distorsión de la arquitectura, etc.).

#### 4.3.3.2. Otros factores de riesgo hallados en este subgrupo

Además, las siguientes variables se mostraron como factores de riesgo distintos en este subgrupo de pacientes: **AP definitiva** (Carcinoma lobulillar; con  $p=0.003$ ) y **estadio N** (OR=1.931; IC 95%=1.06-3.51;  $p=0.029$ ). La AP definitiva también se mantuvo como significativo en el análisis multivariante (OR=2.955; IC95%=1.37-6.37;  $p=0.006$ ). Ninguna de estas dos variables mostradas como significativas en la MUESTRA 2 fue analizada en la MUESTRA 1 ya que interesaba estudiarlas en los tumores infiltrantes.

El **carcinoma lobulillar** es un factor de riesgo previamente descrito en numerosas publicaciones (67,68,70,71,77,78,82,87). Nuestro estudio confirma este factor, donde se obtuvo un 14,9% de margen afecto respecto a tan solo un 4,5% en CDI o 5,4% en otros tipos de carcinomas. Además, este persistió siendo significativo en el análisis multivariante (OR=2.955; IC 95%=1.37-6.37;  $p=0.006$ ). Por ello, es importante optimizar el manejo preoperatorio e intraoperatorio de los pacientes con histología lobulillar para mejorar la tasa de márgenes negativos en la escisión inicial.

La **afectación ganglionar** (OR=1.931; IC 95%= 1.06-3.51;  $p=0.029$ ), como se ha mencionado previamente, también es un factor de riesgo de margen afecto conocido (24,56,66,133). Aunque las pacientes con estadio axilar positivo tuvieron un riesgo casi dos veces mayor de obtener margen afecto respecto a las que tuvieron estadio N0 (8,5% vs 4,6% respectivamente), en nuestro modelo de análisis multivariante estas diferencias no fueron significativas (OR=1.787, IC95%= 0.93-3.42;  $p=0.079$ ). El motivo para no haberlo analizado en la MUESTRA 1 es que en los carcinomas intraductales y en las pacientes intervenidas sin criterios de radicalidad, el estado axilar no fue evaluado.

Por último, cabría señalar que se encontró que el **tamaño tumoral medido por RMN** se asoció de forma significativa a la afectación de márgenes ( $p=0.044$ ). Pero esta variable hay que interpretarla con cautela, ya que la RMN solo fue realizada a un 38,4% de los tumores

infiltrantes. De hecho, el porcentaje de valores perdidos de la variable “tamaño tumoral medido por RMN” en la MUESTRA 1 era aún mayor que en la MUESTRA 2, por ello se desestimó su estudio en la muestra 1. Aunque en nuestro estudio hemos considerado este resultado como un hallazgo, existen otros estudios que también han relacionado el tamaño tumoral medido preoperatoriamente con el riesgo de obtener un margen afecto (58,79–81). Estudios recientes sí que enfatizan en la importancia de realizar RMN para mejorar la planificación quirúrgica y por tanto disminuir la tasa de margen afecto (56). En nuestra serie, los primeros años del estudio el uso de la RMN era muy limitado, pero los últimos años (desde el año 2010 aproximadamente) su empleo se fue generalizando progresivamente.

#### **4.3.3.3. Conclusión:**

Los resultados de nuestro estudio de factores de riesgo de margen afecto sugieren que un buen estudio patológico y del perfil tumoral realizado de forma preoperatoria mejora la planificación quirúrgica y reduce la probabilidad de reintervención quirúrgica. Perfeccionar la planificación quirúrgica empleando detalles patológicos puede mejorar los resultados quirúrgicos y estéticos, evitando mastectomías innecesarias.

#### 4.3.3. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN EL SUBGRUPO DE 799 PACIENTES

En este grupo de 799 pacientes, se observaron 25 casos de recidiva local durante el seguimiento (3,1%).

En este análisis bivariable también se mantuvo la variable “**antecedentes personales de cáncer de mama**” como factor de riesgo de recidiva local, con 6,1 veces mayor riesgo de RL que las pacientes sin antecedentes de cáncer de mama (HR=6,092; IC 95%= 2,08-17,81; p=0,001). Esta variable se confirmó como factor de riesgo de RL en tumores infiltrantes en el análisis multivariante, con 9,4 veces más riesgo de desarrollar RL que las pacientes sin antecedente de cáncer de mama contralateral (HR= 9,434; IC 95%= 2,76-32,29; p=0,000).

Respecto a las variables relacionadas con las características histológicas e inmunohistoquímicas, en esta muestra el **alto grado (III)** mostró ser un factor de riesgo de RL. Se halló que el riesgo de RL fue 2,4 veces mayor que en las lesiones de bajo grado (I, II), con HR= 2.371; IC 95%= 1.06-5.29; y valor p=0.035. Aunque no fue un índice pronóstico confirmado en el estudio multivariante, como ya se mencionó previamente, el grado elevado representa un factor de riesgo conocido (8,10,12). Por otro lado, tanto las variables **receptoras de progesterona** como **tamaño tumoral total** se mantuvieron como factores de riesgo de RL en este subgrupo de pacientes: Los tumores con expresión negativa de receptores de progesterona tuvieron 3,7 veces mayor riesgo de RL que los tumores RP positivos (HR= 3.686; IC 95%= 1.65-8.23; p=0.001). En el estudio multivariante no tuvieron una recidiva local significativamente mayor que aquellos con RP positivos, pero las diferencias rozaron la significación estadística (p=0.059). Respecto al tamaño tumoral, por cada milímetro de aumento de tamaño tumoral total, el riesgo de RL se incrementó un 4,8%

(HR= 1.048; IC 95%= 1.01-1.09; P=0.015). El tamaño tumoral no fue significativo en el análisis multivariante.

Finalmente, la **no administración de radioterapia** se repitió como factor de riesgo de RL con el valor HR mayor del análisis bivalente (HR=12.077; IC 95%= 4.96-29.40; p=0.000) y también del multivariante (HR= 13,599; IC 95%= 4,57-40,49; p=0,000). Pero en la muestra 2 solo hubo 37 pacientes de 799 que no fueron sometidas a radioterapia postoperatoria, lo que hace que siga teniendo una distribución muy asimétrica. Por eso hemos considerado este resultado como un hallazgo, a pesar de que sea coincidente con múltiples publicaciones previas

**AFECCIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y  
RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
TRATADAS CON CIRUGÍA CONSERVADORA**

**5. CONCLUSIONES**

## 5. CONCLUSIONES

### 1. El **protocolo de análisis intraoperatorio del margen** empleado en nuestro centro:

- Ofrece una **reducción significativa de la tasa de margen afecto**: Gracias a las ampliaciones intraoperatorias, la tasa de margen afecto definitivo en tumores infiltrantes se redujo de un hipotético 18,9% a un 5,7%.
- Posee como prueba diagnóstica de margen afecto un **elevado VPN**, permitiendo seleccionar de forma segura las pacientes que van a tener un margen libre.
- Su empleo se asoció de forma significativa a una **reducción de la recidiva local**.
- Por todo ello la recomendamos como **prueba diagnóstica principal de márgenes afectados**, siempre que los recursos técnicos lo permitan.

### 2. La **edad joven, los antecedentes de patología benigna de mama, la ausencia de diagnóstico preoperatorio, el carcinoma intraductal y el tamaño tumoral mayor** fueron factores predictores de margen afecto en pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama sometidas a cirugía conservadora.

En pacientes con tumores infiltrantes sometidos a cirugía conservadora con intención radical, y con realización de análisis intraoperatorio, la variable edad joven se confirmó como factor de riesgo independiente de margen afecto. Además, en este subgrupo se identificaron como predictores de MA el hecho de que las **lesiones no se presentaran como un nódulo en la ecografía y el carcinoma lobulillar infiltrante**.

3. **El antecedente personal de cáncer de mama y la expresión negativa de receptores de progesterona** fueron identificados como **factores predictores de RL** en pacientes sometidas a cirugía conservadora, independientemente de la intención radical, o del cumplimiento del protocolo de análisis intraoperatorio.
4. Los pacientes con **margen afecto no tuvieron un riesgo significativamente mayor de RL** aunque podría estar explicado porque fueron reintervenidas quirúrgicamente para ampliación de márgenes.
5. La tasa de **margen afecto definitivo** en la población navarra estudiada y tratada fue de **10,7%** en tumores sometidos a cirugía conservadora de mama. Esta tasa se redujo a **5,7%** en tumores **infiltrantes sometidos a análisis intraoperatorio** macroscópico de márgenes.
6. La tasa de **recidiva local** en la población navarra estudiada y tratada fue de **4,5%**, reduciéndose a un **3,1%** en tumores infiltrantes sometidos a análisis intraoperatorio.



**AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y  
RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
TRATADAS CON CIRUGÍA CONSERVADORA**

**6. BIBLIOGRAFÍA**

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Today C. Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, worldwide, both sexes, all ages. International Agency for Research on Cancer. 2018. p. 2018.
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17:43–6.
3. European Cancer Information System. European Cancer Information System, ECIS. [cited 2020 Jan 2].
4. Program NCISE and ER. Cancer stat facts: female breast cancer. 2019 [cited 2020 Jan 2].
5. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981;305:6–11.
6. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227–32.
7. B. Fisher, S. Anderson, J.B Ryant, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233–41.
8. Hilderley LJ, Wilcox PM, Pollock RE, Madsen BL, et al. Options for breast cancer treatment. Vol. 4, *Cancer Practice.* 1996 [cited 2019 Dec 9]. p. 121–4.
9. Houssami N, MacAskill P, Marinovich ML, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2010;46(18):3219–32.
10. Grant Y, Al-Khudairi R, St John E, et al. Patient-level costs in margin excision for breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(2 Supplement 1):319–20.
11. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Trial Comparing Total Mastectomy With Lumpectomy With or Without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 1995;333(22):1456–61.
12. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer.* 1992 Apr;28(4–5):801–5.

13. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B- 17. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):441–52.
14. Houghton J. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: Randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9378):95–102.
15. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet.* 2000 Feb 12;355(9203):528–33.
16. L.E. M, R.M. S, E.J, et al. Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;307(5):467–75.
17. Findlay-Shirras LJ, Outbih O, Muzyka CN, et al. Predictors of Residual Disease After Breast Conservation Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(7):1936–42.
18. Houssami N, Macaskill P, Luke Marinovich M, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(3):717–30.
19. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American society of clinical oncology endorsement of the society of surgical oncology/American society for radiation oncology consensus guideline. *J Clin Oncol.* 2014 May 10;32(14):1502–6.
20. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(5):287–95.
21. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? *Cancer.* 2018;1–7.
22. van Deurzen CHM. Predictors of Surgical Margin Following Breast-Conserving Surgery: A Large Population-Based Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:627–33.
23. Pleijhuis RG, Kwast ABG, Jansen L, et al. A validated web-based nomogram for predicting positive surgical margins following breast-conserving surgery as a preoperative tool for clinical decision-making. *Breast.* 2013;22(5):773–9.
24. Coopey S, Smith BL, Hanson S, et al. The Safety of Multiple Re-excisions after Lumpectomy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011 Dec 1;18(13):3797–801.
25. Langhans L, Jensen MB, Talman MLM, et al. Reoperation rates in ductal carcinoma in situ vs

- invasive breast cancer after wire-guided breast-conserving surgery. *JAMA Surg.* 2017;152(4):378–84.
26. Murphy BL, Boughey JC, Keeney MG, et al. Factors Associated With Positive Margins in Women Undergoing Breast Conservation Surgery. *Mayo Clin Proc.* 2018;1–7.
  27. Chan BKY, Wiseberg-Firtell JA, Jois RHS, Jensen K, et al. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12).
  28. Langhans L, Tvedskov TF, Klausen TL, et al. Radioactive Seed Localization or Wire-guided Localization of Nonpalpable Invasive and in Situ Breast Cancer: A Randomized, Multicenter, Open-label Trial. *Ann Surg.* 2017;266(1):29–35.
  29. St John ER, Al-Khudairi R, Ashrafian H, et al. Diagnostic accuracy of intraoperative techniques for margin assessment in breast cancer surgery a meta-analysis. *Ann Surg.* 2017;265(2):300–10.
  30. Landercasper J, Attai D, Atisha D, et al. Toolbox to Reduce Lumpectomy Reoperations and Improve Cosmetic Outcome in Breast Cancer Patients: The American Society of Breast Surgeons Consensus Conference. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3174–83.
  31. Dupont E, Tsangaris T, Garcia-Cantu C, et al. Resection of Cavity Shave Margins in Stage 0–III Breast Cancer Patients Undergoing Breast Conserving Surgery. *Ann Surg.* 2019 Jul 8;1.
  32. Gray RJ, Pockaj BA, Garvey E, et al. Intraoperative Margin Management in Breast-Conserving Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(1):18–27.
  33. Fleming FJ, Hill ADK, Mc Dermott EW, et al. Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(3):233–7.
  34. Balch GC, Mithani SK, Simpson JF. Accuracy of intraoperative gross examination of surgical margin status in women undergoing partial mastectomy for breast malignancy. *Breast Dis.* 2005 Jan;16(3):258.
  35. Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007 Apr;14(4):1458–71.
  36. Abe O, Abe R, Enomoto K, 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 randomised trials. *Lancet.* 2005 Dec;366(9503):2087–106.
  37. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM E, Al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast-Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881–10882 Trial. *Breast Dis A Year B Q.* 2008 Jul;19(2):174–5.

38. Van der Leij F, Elkhuzen PHM, Bartelink H, Vet al. Predictive Factors for Local Recurrence in Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2012;22(2):100–7.
39. Braunstein LZ, Taghian AG, Niemierko A, et al. Breast-cancer subtype, age, and lymph node status as predictors of local recurrence following breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;161(1):173–9.
40. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer.* 1994 Sep 15;74(6):1746–51.
41. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. *Ann Surg.* 2015;262(4):623–31.
42. A T, M V V, JC R, et al. Factors predicting local relapse and survival in patients treated with surgery for breast cancer. *Asian Journal of Surgery.* 2018 Dec.
43. Ahlin C, Aaltonen K, Amini RM, et al. Ki67 and cyclin A as prognostic factors in early breast cancer. What are the optimal cut-off values? *Histopathology.* 2007 Oct;51(4):491–8.
44. Jung SY, Han W, Lee JW, et al. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and adjuvant! online risk categories in early breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009 May 14 [cited 2019 Feb 20];16(5):1112–21.
45. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007 May 21;96(10):1504–13.
46. Elkhuzen PHM, Voogd AC, Van Den Broek LCJM, et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving therapy for invasive carcinomas: A case-control study of histological factors and alterations in oncogene expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Sep;45(1):73–83.
47. Borger J, Kemperman H, Hart A, et al. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol.* 1994 Apr;12(4):653–60.
48. Holland R, Veling SHJ, Avunac M, et al. Histologic multifocality of T1–2 breast carcinomas implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1985;56(5):979–90.
49. Lagios MD. Multicentricity of breast carcinoma demonstrated by routine correlated serial multicentric breast carcinoma subgross and radiographic examination. *Cancer.* 1977;40(4):1726–34.
50. Vos EL, Siesling S, Baaijens MHA, et al. Omitting re-excision for focally positive margins after breast-conserving surgery does not impair disease-free and overall survival. *Breast Cancer*

Res Treat. 2017;164(1):157–67.

51. Sopik V, Nofech-Mozes S, Sun P, Narod SA. The relationship between local recurrence and death in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(1):175–85.
52. Punglia RS. Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS. *Breast Dis A Year B Q.* 2011 Jan;22(4):423–4.
53. Fisher B, Geyer CE, Wickerham DL, et al. Prognosis After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Locoregional Recurrences in Patients Treated by Breast-Conserving Therapy in Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols of Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2466–73.
54. Mamaria SE de S y P. *Manual de Práctica Clínica en Senología.* 2019. 4ª edición.
55. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2542–9.
56. Lai HW, Huang RH, Wu YT, et al. Clinicopathologic factors related to surgical margin involvement, reoperation, and residual cancer in primary operable breast cancer – An analysis of 2050 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(11):1725–35.
57. Findlay-Shirras LJ, Outbih O, Muzyka CN, et al. Predictors of Residual Disease After Breast Conservation Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(7):1936–42.
58. Mann GB, Wong J, Skandarajah A, et al. Factors influencing reoperation following breast-conserving surgery. *ANZ J Surg.* 2018;88(9):922–7.
59. Merino T, Ip T, Domínguez F, Acevedo F, et al. Risk factors for loco-regional recurrence in breast cancer patients: a retrospective study. *Oncotarget.* 2018;9(54):30355–62.
60. Huston TL, Simmons RM. Locally recurrent breast cancer after conservation therapy. *Am J Surg.* 2005;189(2):229–35.
61. WHO Classification of Tumours Editorial Board., International Agency for Research on Cancer., World Health Organization. WHO classification of tumours. *Breast Tumours.* 356 p.
62. Amin MB. *AJCC Cancer Staging System*, 8 th Edition : UPDATE. *Am Jt Comm Cancer.* 2013;1–61.
63. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533–46.
64. McMasters, K.M., C. Chao, S.L. Wong et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal

- carcinoma in situ: a proposal. *Cancer*. 2002;95(1):15–20.
65. Nehmat Houssami, MD, PhD1, Petra Macaskill, PhD1, M. Luke Marinovich, MPH1 A, Monica Morrow M. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: a Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):717–30.
  66. Eaglehouse YL, Georg MW, Jatoi I, et al. Factors related to re-excision procedures following primary breast-conserving surgery for women with breast cancer in the U.S. Military Health System. *J Surg Oncol*. 2019.
  67. 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 Mar;14(3):1040–4.
  68. Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, et al. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J*. 2006 Jul;12(4):331–7.
  69. Bodilsen A, Bjerre K, Offersen B V., et al. The Influence of Repeat Surgery and Residual Disease on Recurrence After Breast-Conserving Surgery: A Danish Breast Cancer Cooperative Group Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:476–85.
  70. Houvenaeghel G, Lambaudie E, Bannier M, et al. Positive or close margins: Reoperation rate and second conservative resection or total mastectomy? *Cancer Manag Res*. 2019;11:2507–16.
  71. Dillon MF, Hill ADK, Quinn CM, McDermott EW, et al. A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006 Mar 10;13(3):333–9.
  72. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, et al. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(3):569–75.
  73. Edwards SB, Leitman IM, Wengrofsky AJ, et al. Identifying factors and techniques to decrease the positive margin rate in partial mastectomies: Have we missed the mark? *Breast J*. 2016 May;22(3):303–9.
  74. Jorns JM, Visscher D SM. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one year experience at an ambulatory surgical center. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(5):657–69.
  75. Lee ES, Han W, Shin HC, et al. Clinical benefit of nomogram for predicting positive resection margins in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(8):1169–75.
  76. Mai KT, Chaudhuri M, Perkins DG MD. Resection margin status in lumpectomy specimens for

- duct carcinoma of the breast: correlation with core biopsy and mammographic findings. *J Surg Oncol* Nov. 2001;78(3):189–93.
77. Shin HC, Han W, Moon HG, et al. Limited value and utility of breast MRI in patients undergoing breast-conserving cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2572–9.
  78. Moore MM, Borossa G, Imbrie JZ, et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy. *Ann Surg*. 2000;231(6):877–82.
  79. Bahl M, Baker JA, Kinsey EN, et al. MRI predictors of tumor-positive margins after breast-conserving surgery. *Clin Imaging*. 2019 Sep 1;57:45–9.
  80. Bae MS, Bernard-Davila B, Sung JS, et al. Preoperative breast MRI features associated with positive or close margins in breast-conserving surgery. *Eur J Radiol*. 2019 Aug 1;117:171–7.
  81. Kang JH, Youk JH, Kim JA, et al. Identification of preoperative magnetic resonance imaging features associated with positive resection margins in breast cancer: A retrospective study. *Korean J Radiol*. 2018 Sep 1;19(5):897–904.
  82. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, et al. The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early stage breast cancer. *Am J Surg*. 2009;197(6):740–6.
  83. Woohyun Jung<sup>1, 2</sup>, EK, Sun Mi Kim<sup>3</sup>, et al. Factors Associated with Re-excision after Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2012;15(4):412–9.
  84. Dahabreh IJ, Wieland LS, Adam GP, et al. Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions : An Update to the 2009 Report. Agency for Healthcare Research and Quality. 2014.
  85. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol*. 2016 Nov 20;6(5):287–95.
  86. Laws A, Brar MS, Bouchard-Fortier A, et al. Does intra-operative margin assessment improve margin status and re-excision rates? A population-based analysis of outcomes in breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Surg Oncol*. 2018;118(7):1205–11.
  87. Chagpar AB, Martin RCG, Hagendoorn LJ, et al. Lumpectomy margins are affected by tumor size and histologic subtype but not by biopsy technique. *Am J Surg*. 2004;188(4 SPEC. ISS.):399–402.
  88. Miller AR, Brandao G, Prihoda TJ, et al. Positive margins following surgical resection of breast carcinoma: analysis of pathologic correlates. *J Surg Oncol*. 86(3):134e40.



89. Tang SSK, Rapisarda F, Nerurkar A, et al. Complete excision with narrow margins provides equivalent local control to wider excision in breast conservation for invasive cancer. *BJs Open*. 2019;3(2):161–8.
90. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 1;378(9804):1707–16.
91. Engelhardt EG, Garvelink MM, De Haes JCJM, et al. Predicting and communicating the risk of recurrence and death in women with early-stage breast cancer: A systematic review of risk prediction models. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):238–50.
92. Kolben T, Schwarz TM, Goess C, et al. Surgical management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Int J Surg*. 2015;23(Pt A):141–6.
93. Roue T, Labbe S, Belliardo S et al. Predictive factors of the survival of women with invasive breast cancer in French gui- ana: the burden of health inequalities. *Clin Breast Cancer*. 16:113–8.
94. Bosma SC, Van der Leij F, Van Werkhoven E et al. Very low local recurrence rates after breast-conserving therapy: anal- ysis of 8485 patients treated over a 28-year period. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156:391–400.
95. Braunstein LZ, Taghian AG, Niemierko A, et al. Breast-cancer subtype, age, and lymph node status as predictors of local recurrence following breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;161(1):173–9.
96. Veronesi U, Marubini E, Vecchio M Del, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: Partly independent events. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(1):19–27.
97. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: A 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(4):719–25.
98. Gray RJ, Pockaj BA, Garvey E, et al. Intraoperative Margin Management in Breast-Conserving Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):18–27.
99. Bolger JC, Solon JG, Khan SA, et al. A comparison of intra-operative margin management techniques in breast-conserving surgery: a standardised approach reduces the likelihood of residual disease without increasing operative time. *Breast Cancer*. 2015;22(3):262–8.
100. Jones V, Linebarger J, Perez S, et al. Excising Additional Margins at Initial Breast-Conserving Surgery (BCS) Reduces the Need for Re-excision in a Predominantly African American Population: A Report of a Randomized Prospective Study in a Public Hospital. *Ann Surg Oncol*.

2016;23(2):456–64.

101. Integraal kankercentrum Nederland. Dutch guideline for Breast cancer. *Oncoline*. 2012;132–4.
102. Ozkaya O, Ergen A, Erpolat P, et al. Local recurrence outcomes after breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast and a comparison with ECOG E5194 study. *The Breast*. 2018;42:10–4.
103. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2007;2:28–39.
104. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*. 2003 Oct;186(4):337–43.
105. Silverstein MJ, Lagios MD. Treatment selection for patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast using the University of Southern California/Van Nuys (USC/VNPI) Prognostic Index. *Breast J*. 2015 Mar [cited 2019 Feb 24];21(2):127–32.
106. Ishitobi M, Okuno J, Kittaka N, et al. Distant Recurrence Risk after Late Ipsilateral Breast Tumor Recurrence: Results of a Retrospective, Single-Institution Study. *Oncol*. 2015 Oct 16 [cited 2020 Jul 10];89(5):269–74.
107. Bogina G, Lunardi G, Coati F, et al. Progesterone receptor status and clinical outcome in breast cancer patients with estrogen receptor-positive locoregional recurrence. *Tumori*. 2015;101(4):398–403.
108. G W. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 [cited 2020 Jul 10];134(4).
109. Prescott RJ, Kunkler IH, Williams LJ et al. A randomised controlled trial of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk older population. The PRIME trial. *Heal Technol Assess*. 2007;11(i-x):1–170.
110. Holli K, Hietanen P, Saaristo R et al. Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:927–32.
111. Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M et al. Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery; updated results of a 2x2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer*. 2010;46:95–101.
112. Landercasper J, Borgert AJ, Fayanju OM, et al. Factors Associated with Reoperation in Breast-Conserving Surgery for Cancer: A Prospective Study of American Society of Breast Surgeon Members. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(10):3321–36.

113. Martinez Gonzalez MA. Conceptos de salud pública y estrategias preventivas: Un manual para ciencias de la salud, 2e. 2nd ed. Elsevier; 2018.
114. Bhutiani N, Mercer MK, Bachmann KC, et al. Evaluating the Effect of Margin Consensus Guideline Publication on Operative Patterns and Financial Impact of Breast Cancer Surgery. *J Am Coll Surg*. 2018;
115. Monaghan A, Chapinal N, Hughes L, et al. Impact of SSO-ASTRO margin guidelines on reoperation rates following breast-conserving surgery. *Am J Surg*. 2019;
116. Kuritzky A, Reyna C, McGuire KP, et al. Evaluation of 2014 margin guidelines on re-excision and recurrence rates after breast conserving surgery: A multi-institution retrospective study. *Breast*. 2020 [cited 2020 May 4];51:29–33.
117. Nayyar A, Gallagher KK, McGuire KP. Definition and Management of Positive Margins for Invasive Breast Cancer. *Surg Clin North Am*. 2018;98(4):761–71.
118. Esbona K, Li Z, Wilke LG. Intraoperative imprint cytology and frozen section pathology for margin assessment in breast conservation surgery: A systematic review. Vol. 19, *Annals of Surgical Oncology*. 2012. p. 3236–45.
119. Butler-Henderson K, Lee AH, Price RI, Waring K. Intraoperative assessment of margins in breast conserving therapy: A systematic review. *Breast*. 2014;23(2):112–9.
120. Reyna C, DeSnyder SM. Intraoperative Margin Assessment in Breast Cancer Management. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(1):155–65.
121. Allweis TM, Kaufman Z, Lelcuk S, et al. A prospective, randomized, controlled, multicenter study of a real-time, intraoperative probe for positive margin detection in breast-conserving surgery. *Am J Surg*. 2008 Oct;196(4):483–9.
122. Ramos M, Díaz JC, Ramos T, et al. Ultrasound-guided excision combined with intraoperative assessment of gross macroscopic margins decreases the rate of reoperations for non-palpable invasive breast cancer. *Breast*. 2013;22(4):520–4.
123. Ramos M, Díaz JC, Ramos T, et al. Ultrasound-guided excision combined with intraoperative assessment of gross macroscopic margins decreases the rate of reoperations for non-palpable invasive breast cancer. *Breast*. 2013;22(4):520–4.
124. Singh M, Singh G, Hogan KT, et al. The effect of intraoperative specimen inking on lumpectomy re-excision rates. *World J Surg Oncol*. 2010;8(February 2009):2008–11.
125. Chagpar A, Yen T, Sahin A, et al. Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery. *Am J Surg*. 2003;186(4):371–7.

126. Olson TP, Harter J, Muñoz A, et al. Frozen section analysis for intraoperative margin assessment during breast-conserving surgery results in low rates of re-excision and local recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2007 Oct;14(10):2953–60.
127. Maloney BW, McClatchy DM, Pogue BW, et al. Review of methods for intraoperative margin detection for breast conserving surgery. *J Biomed Opt*. 2018;23(10):035001–7.
128. Ihrai T, Quaranta D, Fouche Y et al. Intraoperative radiological margin assessment in breast-conserving surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40:449–53.
129. Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, et al. Localization techniques for guided surgical excision of non- palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD009206.
130. Pradipta AR, Tanei T, Morimoto K, et al. Emerging Technologies for Real-Time Intraoperative Margin Assessment in Future Breast-Conserving Surgery. *Adv Sci*. 2020;7(9).
131. McEvoy MP, Landercasper J, Naik HR, Feldman S. Update of the American Society of Breast Surgeons toolbox to address the lumpectomy reoperation epidemic. *Gland Surg*. 2018;7(6):536–53.
132. M. Rosselli Del Turco a, A. Ponti b, U. Bick c,et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2344–56.
133. Jardines L, Fowble B, Schultz D, et al. Factors associated with a positive reexcision after excisional biopsy for invasive breast cancer. *Surgery*. 1995;118(5):803e9.

**AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y  
RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
TRATADAS CON CIRUGÍA CONSERVADORA**

**7. ANEXOS**

**Anexo 1.** Autorización Gerencia del Complejo Hospitalario de Navarra para realizar el estudio de investigación.



**D. ANTONIO MERINO DÍAZ DE CERIO**, Gerente del Complejo Hospitalario de Navarra,

**AUTORIZA:** al Dr. **PEDRO ARMENDÁRIZ RUBIO** (Jefe de la Unidad Clínica de Cirugía Mamaria), a realizar como Investigador Principal el Proyecto de Investigación titulado: **"Afectación de los Márgenes Quirúrgicos y Riesgo de Recidiva Local en Pacientes con Cáncer de Mama Tratados con Cirugía Conservadora** junto con el Servicio de Cirugía General del Complejo Hospitalario de Navarra, como Investigadores Colaboradores en lo que corresponde a este Centro, con la condición expresa de que no vaya en perjuicio de la actividad y tareas asignadas por el Centro a los mencionados doctores.

Se informa favorablemente sobre su interés y viabilidad de realización en el Centro.

Pamplona, 13 de diciembre de 2018.



Antonio Merino Díaz de Cerio

Gerente del Complejo Hospitalario de Navarra

GERENCIA CHN	
Nº SALIDA:	950
FECHA:	13-12-2018

**Anexo 2.** Acurización Presidente de la Comisión de Investigación y Formación Continuada del Complejo Hospitalario de Navarra para realizar el estudio de investigación.

**DON TOMÁS BELZUNEGUI OTANO, PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACION Y FORMACION CONTINUADA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA**

**INFORMA:** que el Proyecto de investigación titulado: "AFECTACIÓN DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y RIESGO DE RECIDIVA LOCAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADOS CON CIRUGÍA CONSERVADORA ", en el que participa el Servicio de Cirugía General del CHN a través del Investigador: Pedro Armendariz Rubio **es factible e interesante para el propio Complejo.**

En Pamplona, a 13 de diciembre de 2018



Fdo: Tomás Belzunegui Otano  
Presidente de la Comisión de Investigación y Formación Continuada del Complejo Hospitalario de Navarra

Anexo 3: Base de datos de Access empleada

MAMA			
ID:	5082	APELLIDOS NOMBRE:	
SEXO:	1	ClaveClasificación	7
NºHISTORIA:	351971	FECHA NACI:	23/05/1972
A FAMILIARES C MAMA		FECHA INTERVENCION:	05/05/2015
ANTECEDENTES PERSONALES DE PATOLOGIA MAMARIA MALIGA		ANTECEDENTES PERSONALES DE PATOLOGIA MAMARIA BENIGNA	
ESTADO MENOPAUSIA	2	PDCPM/VUELTA	
TUMOR PALPABLE		DIAGNOSTICO	
MAMA AFECTA		LOCALIZACION MAMA DERECHA	
LOCALIZACION MAMA IZQUIERDA		MAMOGRAFIA	
IMAGEN Rx	0	TAMAÑO Mx:	
ECOGRAFIA MAMARIA:		IMAGEN ECO	
TAMAÑO ECO:		IMAGEN RMN	
TAMAÑO RMN:		PAAF	
PUNCION BIOPSIA		AP PUNCIÓN	
FECHA INTERVENCION:	05/05/2015	Cirujano	
TECNICA		TecnicaQ	
Proc.Dirigido		ARPONINTRA	
INTRAOPERATORIA		INTRAOPERATORIA BORDES	0
GanglioCentinela			



## MAMA

GCAISLADOS:	<input type="text"/>	GCMACROS:	<input type="text"/>	GCMICROS:	<input type="text"/>
GCCTA:	<input type="text"/>	GCNoCentinelas:	<input type="text"/>		
Linfadenectomía	<input type="text" value="0"/>				
FECHAALT:	<input type="text" value="05/05/2015"/>				
ANATOMIA PATOLOGICA	<input type="text"/>	GRADO HISTOLOGICO	<input type="text" value="0"/>		
TAMAÑO infiltrante:	<input type="text"/>	TamañoAPCID:	<input type="text"/>	TamañoTotal:	<input type="text"/>
CID	<input type="text" value="0"/>	TIPO CID	<input type="text" value="0"/>		
Margen AP cirugía	<input type="text"/>	DistanciaMargenMM:	<input type="text"/>		
MArgen Intra Ampli AP	<input type="text"/>	MargenIntraAmpliAPRecodificado	<input type="text"/>		
GANGLIOS	<input type="text" value="0"/>	Nº GANGLIOS AFECTADOS:	<input type="text"/>	Nº GANGLIOS AISLADOS:	<input type="text" value="0"/>
RECEPTORES ESTROGENOS	<input type="text" value="0"/>	VALOR RE:	<input type="text" value="0"/>		
RECEPTORES PROGESTERONA	<input type="text" value="0"/>	VALOR RP:	<input type="text" value="0"/>		
Ki67 (+/-)	<input type="text" value="0"/>	NivelesKi67:	<input type="text" value="0"/>		
Herb 2 (+/-)	<input type="text" value="0"/>	CrucesHer2:	<input type="text" value="0"/>		
Luminal	<input type="text"/>				
AmpliaciónMargen	<input type="text"/>				
SegundaAmpliaciónMargen	<input type="text"/>				
METASTASIS	<input type="text" value="2"/>	LOCALIZACION METASTASIS	<input type="text" value="7"/>		
TMN: T	<input type="text" value="0"/>	N	<input type="text" value="0"/>	M	<input type="text" value="0"/>

## MAMA

RECEPTORES PROGESTERONA  VALOR RP:

Ki67 (+/-)  NivelesKi67:

Herb 2 (+/-)  CrucesHer2:

Luminal

AmpliaciónMargen

SegundaAmpliaciónMargen

METASTASIS  LOCALIZACION METASTASIS

TMN: T  N  M

COMENTARIOS:

RECIDIVA  RECIDIVA LOCAL  FECHA RECIDIVA:

FECHA METASTATIZACION:  LOCALIZACION METASTASIS SEGUIMIENTO

FECHA EXITUS:

FECHA ULTIMA REVISION:  ESTADO ULTIMA REVISION

REVISION ACTUAL  COMENTARIO REVISION:

COMPLICACIONES SEGUIMIENTO

T.ONCOLOGICO RECIBIDO

RADIOTERAPIA  QUIMIOTERAPIA  HORMONOTERPIA

**Anexo 4:** Premio obtenido en el 4º Congreso Español de la Mama, celebrado en Madrid del 17 al 19 de octubre de 2020.



**4ma Mama**<sup>19</sup>  
Congreso Español de la Mama  
17 al 19 octubre 2019  
IFEMA • Feria de Madrid  
Centro de Convenciones y Congresos  
XXXVIII Congreso SESPM  
XVI Congreso SEDIM  
XIV Reunión SETS  
[www.congresodelamama.org](http://www.congresodelamama.org)

Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria  
SEDIM  
Asociación de Enfermería y Pedagogía en Lactancia

## DIPLOMA

El trabajo titulado:

***Valor de la evaluación intraoperatoria de los márgenes quirúrgicos en el diagnóstico de margen afecto en la cirugía conservadora del cáncer de mama***

de los autores

***Andrea Goikoetxea Urdiáin, Pedro Armendáriz Rubio, Inés Eguaras Córdoba, Natalia Moras Pérez, Ana Cristina Artieda Soto y Miguel Ángel Sanz de Pablo***

ha sido premiado en el 4º Congreso Español de la Mama, celebrado en Madrid del 17 al 19 de octubre de 2019.

Y para que así conste donde convenga firmamos el presente diploma en Madrid, 19 de octubre de 2019

  
**Dr. José Ignacio Sánchez Méndez**  
Presidente Comité Organizador  
4º Congreso Español de Mama

  
**Dra. María Martínez Gálvez**  
Presidenta Comité Científico  
4º Congreso Español de Mama

