

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

**“COMPARACIÓN ENTRE USO DE COLOIDE DE ALBÚMINA
MARCADA CON TECNECIO-99M VS. LOCALIZACIÓN GUIADA POR ALAMBRE
EN LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES”**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DR. LUIS MONTIEL HINOJOSA

ASESOR: DR. HERIBERTO MEDINA FRANCO



INNSZ

México, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MIGUEL ANGEL MERCADO DÍAZ

DIRECTOR DE CIRUGÍA GENERAL

DR. HERIBERTO MEDINA FRANCO

ASESOR DE TESIS

*A Sonia, mi madre que siempre con ejemplo me enseñó a ser mejor
cada día, que con amor y apoyo ha sido mi pilar más fuerte.*

*Al Doctor Heriberto Medina, que sin él esto no hubiese sido posible,
gracias por ser siempre un maestro y guía incondicional.*

ÍNDICE

TÍTULO.....	1
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	1
MARCO TEÓRICO.....	1
GENERALIDADES	1
ESCRUTINIO PARA CÁNCER DE MAMA.....	5
RECOMENDACIONES.....	5
MAMOGRAFÍA.....	6
ULTRASONIDO.....	6
IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA.....	7
ESCRUTINIO EN POBLACIONES DE ALTO RIESGO.....	7
ABORDAJE DIAGNÓSTICO.....	7
TÉCNICAS DE BIOPSIA PARA LESIONES NO PALPABLES	8
BIOPSIA ESTEREOTÁCTICA.....	9
BIOPSIA POR “TRU-CUT” AL VACÍO GUIADA POR ULTRASONIDO.....	10
BIOPSIA EXCISIONAL GUIADA POR ULTRASONIDO TRANSOPERATORIA.....	12
LOCALIZACIÓN CRIO-ASISTIDA.....	14
LOCALIZACIÓN CON SEMILLAS RADIOACTIVAS.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	17
HIPÓTESIS.....	17
OBJETIVO.....	17

TIPO DE ESTUDIO.....	18
DISEÑO.....	18
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.....	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	18
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	19
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	19
MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	19
DEFINICIÓN DE VARIABLE.....	20
EVALUACIÓN PRETRATAMIENTO.....	20
EVALUACIÓN DURANTE EL ESTUDIO.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	31

TÍTULO

COMPARACIÓN ENTRE USO DE COLOIDE DE ALBÚMINA MARCADA CON TECNECIO-99M VS.
LOCALIZACIÓN GUIADA POR ALAMBRE EN LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Los métodos auxiliares en el diagnóstico de lesiones mamarias, palpables y no palpables, han permitido detectar lesiones malignas en estadios tempranos así como generar una guía a ciegas para el cirujano en la búsqueda de estas lesiones dentro del campo quirúrgico. A pesar de esta guía existen los riesgos de extraer tejido sano junto con la lesión, remoción incompleta de la lesión detectada, necesidad de realizar más de una cirugía y malformaciones estéticas. Esto ha generado cierta controversia al momento de decidir si todas las lesiones mamarias no palpables detectadas requieren resección quirúrgica, puesto que la mayoría de las lesiones extraídas son de carácter benigno.

MARCO TEÓRICO.

Generalidades

El cáncer de mama representa el sitio más común de cáncer en las mujeres y es la principal causa de muerte por cáncer entre la edad de 40 y 44 años entre este grupo. Es responsable de la 3ª causa de cáncer entre la población femenina. En México el cáncer de mama es la segunda causa de defunción por cáncer en las mujeres después del cáncer cervicouterino. El grupo etáreo más vulnerable se encuentra entre los 45 a 59 años. ¹

La técnica estándar para la localización de lesiones de mama no palpables ha sido hasta el momento la descrita por Frank y col. en 1976⁷, la cual utiliza para la localización de la lesión un arpón cuya colocación se realiza bajo guía mamográfica, sin embargo; ésta técnica presenta problemas como la dificultad de colocación en tejido mamario denso, movimiento ó ruptura de arpón, procedimiento traumático, la presencia de cuerpo extraño puede alterar valoración patológica, riesgo mínimo de neumotórax, interferencia en la línea de incisión y abordaje quirúrgico además de que se requiere realizarse la resección el mismo día del marcaje^{2, 5, 7, 8}. Diversos ensayos clínicos han reportado algunas complicaciones con su uso, lo cual ha llevado a la utilización de otros métodos como biopsia guiada por ultrasonido ó Mammotomme®^{5, 14, 19}.

La técnica *Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL)*, descrita por primera vez en 1996 por *the European Institute of Oncology, Milan*; se ha convertido en una alternativa para la localización de lesiones no palpables sospechosas en mama, presentando buenos resultados frente a la localización por medio de arpón. El estudio llevado a cabo por *Luini A., Zurrada S., et al.* comparando ambas técnicas⁹ presentaron un primer reporte realizado sobre 331 pacientes encontrando mejor relación entre centro de la lesión y margen de tejido sano, Rampaul R.S., Bagnall M., et al.⁴ observaron que el grado de dificultad, dolor postquirúrgico y dificultad de la técnica era mejor en el grupo de pacientes sometidas a la técnica ROLL, sin embargo; no encontraron diferencia significativa sobre duración del procedimiento, peso medio de la muestra y la necesidad de re-resección. Los resultados obtenidos por Nadeem R, Chagla L.S., et al.⁵ fueron un tiempo de localización menor, mayor número de márgenes libres, mayor número de volumen tumoral resecado al

igual que volumen ideal y menor índice de re-resección para el grupo *ROLL* vs *Localización estándar con arpón (Wire Guided Localization)*.

Se ha comparado la técnica ROLL en el papel de cirugía conservadora de mama con relación al uso de arpón con lesiones no palpables² encontrando márgenes libres de tumor en mayor número dentro del grupo ROLL y menos márgenes excesivamente resecaos.

Luini en su estudio ya citado, compara el empleo de ROLL contra la localización con empleo de arpón (WL). La técnica consiste en inyectar la solución de Albúmina marcada con Tecnecio-99 dentro de la lesión sospechosa en su porción central, guiada por ultrasonografía o mastografía y corroborando la situación del marcaje mediante una cámara gamma (GE-Star Camm 4000) exponiendo al paciente por 3 minutos tomando proyecciones frontales y laterales realizando marcaje de la piel en la zona más proximal a la lesión. En todos los pacientes inyectados les fue realizada la cirugía al siguiente día, auxiliado de una sonda gamma-probe por medio de la cuál se localizaba el lugar de mayor radiación correspondiente a la lesión, así como los bordes de la misma, definidos como el lugar donde se perdía súbitamente la señal de la sonda. Los resultados obtenidos mostraron una correlación del 99.1%⁹ en el grupo de ROLL de coincidencia entre el área radioactiva con la lesión, comparada con el 90% descrita en otro trabajo⁵, así como la extracción de una lesión más concéntrica sin la necesidad de extraer tejido sano injustificadamente como se realizó en el grupo de WL.

Un trabajo subsecuente de Gennari ¹³ reunió 647 pacientes. En este caso 641 de 647 pacientes (99.1%) se localizó la “mancha caliente” (“hot spot”). Una radiografía de control verificó la presencia y la ubicación central en todos excepto en tres pacientes (644 de 647; 99.5%). En 340 pacientes (52.6%) se encontraron lesiones malignas y 307 (47.4%) fueron lesiones benignas. En los pacientes con lesiones malignas excepto uno, se llevó a cabo cirugía conservadora con revisiones mamográficas semestralmente y ultrasonográficas cada año junto con otros exámenes. No se encontró recurrencia.

Posteriormente se presentaron trabajos donde emplearon en esta ocasión semillas con Yodo-125 como radiomarcador ^{14, 15} comparando nuevamente este estudio con la localización con guía metálica (WL). A diferencia del estudio de Luini, se utilizaron semillas de titanio y después de ser introducidas con una guía 1 cm dentro de la lesión, permanecieron por 5 días dentro de la misma y posteriormente fueron extraídas quirúrgicamente. En el estudio de Cox ¹⁵ participaron 134 pacientes, en este estudio se envió la pieza extraída con la semilla para una identificación amplia por patología y confirmación de la presencia de la semilla. Reportando que en todos los casos excepto en las microcalcificaciones deben ser extraídas las lesiones completas. Sin reportar ningún caso de migración de la semilla. Así mismo se reportó mejoras en el tiempo quirúrgico, acortando el efecto anestésico sobre el paciente. En contraparte con WL, ROLL permite la rápida localización de cualquier fragmento que pudiese permanecer aislado, debido a que todo el material se encuentra marcado. El 100% de las semillas implantadas fueron extraídas. Logrando con esto mejorar la sensibilidad y especificidad en la localización y extirpación quirúrgica de lesiones no palpables, así como disminución de costos.

Convirtiendo así a la técnica ROLL en un método diagnóstico y terapéutico, siendo un método más sencillo, más preciso con la ventaja de resecar más rápidamente la lesión en comparación con el resto de las técnicas.¹⁴

En 2003, la *NHS Breast Screening Programme* detectó 5.0 cánceres invasores por 1000 mujeres, de los cuales 2.7 (54%) eran menores a 15 mm, el aumento en el uso de métodos de imagen de la mama ha incrementado los números de lesiones de mama no palpables. Las lesiones subclínicas varían entre 17% y 58% y ha doblado la incidencia en los últimos 10 años.⁵ Debido al incremento en los programas de escrutinio y autodetección ha conducido a una reducción en el tamaño del cáncer de mama detectado, cerca del 25% de lesiones detectadas por mamografía ó ultrasonido no son palpables.⁴

Escrutinio para Cáncer de Mama

Recomendaciones

Hay tres componentes estándar para el escrutinio: la autoexploración, examinación clínica y escrutinio mamográfico. “*The American Cancer Society*” recomienda realizar autoexploración mamaria mensual a partir de los 20 años de edad, una examinación clínica cada 3 años a partir de los 20 a 39 años y posteriormente realizarla de manera anual. La mamografía es recomendada a partir de los 40 años de edad y realizarla de manera anual.

Mamografía

Al realizarse este estudio de gabinete se puede reducir el porcentaje de mortalidad del 20 al 35% en el grupo de edad de 50 a 69 años. En el grupo de 40 a 49 años los resultados han sido más controversiales. Los falsos positivos se presentan en un 10.7% aproximadamente.¹⁶

Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)

<i>BI-RADS</i>	<i>Características</i>
0	Necesita estudio adicional de imagen
1	Negativo a malignidad
2	Hallazgos benignos
3	Probablemente benigno, seguimiento
4	Anormalidad sospechosa, biopsia?
5	Alta posibilidad

Ultrasonido

Kolb y cols. demostraron que la adición del USG como escrutinio en cáncer de mama pudo aumentar a 42% el número de cáncer de mama invasor no palpable. Como se ha mencionado, se ha convertido en una herramienta indispensable para el abordaje diagnóstico y terapéutico para la patología de mama, además gracias a la introducción de este método, la detección de lesiones de mama no palpables han presentado un aumento considerable.¹⁸

Imágenes por Resonancia Magnética

Tiene una sensibilidad muy alta (95% a 100%). Se vuelve más usada para poblaciones de alto riesgo, es muy útil en mujeres con densidad mamaria importante y en quienes la sensibilidad de la mamografía es relativamente baja.

Escrutinio en Poblaciones de Alto Riesgo

Son mujeres con diagnóstico previo de cáncer de mama, historia familiar positiva, mutaciones BCRA1, BCRA2, radiación previa para enfermedad de Hodgkin.

Para mujeres con mutación BCRA la mamografía debe de realizarse de manera anual a partir de los 25 años. En mujeres premenopáusicas, con historia familiar de pacientes de alto riesgo para presentar cáncer de mama, el escrutinio mamográfico debe comenzar 10 años antes del diagnóstico de cáncer en la familiar afectada, pero no realizarlo antes de los 25 años.²⁰

Abordaje Diagnóstico

El escrutinio y examinación clínica resulta en un diagnóstico más temprano, conduciendo a una disminución en la mortalidad del 25 al 30%. “*The American Cancer Society and the National Cancer Institute*” recomiendan una mamografía anual de

escrutinio a partir de los 40 años de edad, para aquellas pacientes que se encuentran en riesgo promedio de la población. En mujeres con alto riesgo, especialmente portadores de mutaciones del BCRA1 y BCRA2, el escrutinio debe comenzar a los 25 años de edad ó 5 años antes de la edad más temprana a la que se diagnosticó a un miembro familiar.

El aumento de escrutinio ha obligado la introducción de diversas técnicas quirúrgicas para que una vez detectada la lesión mamaria sospechosa se obtenga una muestra suficiente de tejido para poder emitir un diagnóstico histopatológico y así planear un tratamiento multidisciplinario.

Técnicas de Biopsia para Lesiones No Palpables

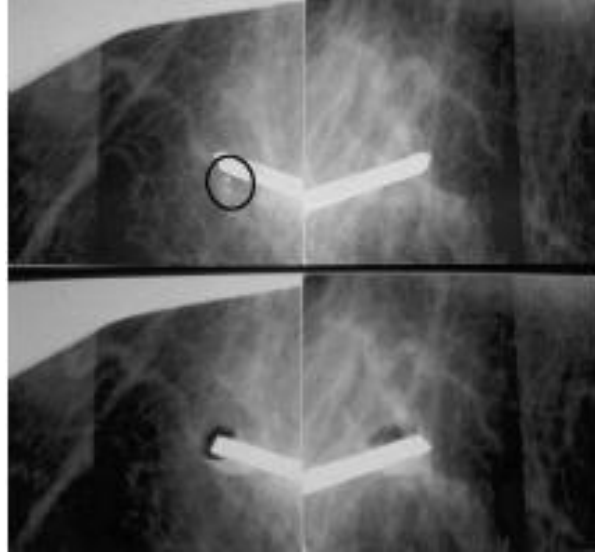
El escrutinio en búsqueda del cáncer de mama ha contribuido a una reducción aproximada de 23.5% en la mortalidad por dicho padecimiento en un lapso de 10 años.²⁰ Un número incrementado de lesiones de mama ocultas han sido identificadas debido al amplio uso de mamografía como método de escrutinio y a otros estudios de imagen como ultrasonido, IRM, etc. De acuerdo a estadísticas recientes²¹ en los Estados Unidos se realizan 1.4 millones de biopsias de mama de lesiones sospechosas, debido a lo anterior se ha puesto mayor énfasis en la detección de lesiones no palpables de mama y con lo que respecta a su abordaje ulterior se ha innovado en diversas técnicas que han demostrado ser una alternativa fehaciente al abordaje estándar mostrando buenos resultados. Las opciones para biopsias han incluido biopsias bajo guía con USG o mamografía con colocación de arpón, biopsia estereotáctica con “*tru-cut*”, guiadas por ultrasonido intraoperatorio y localización bajo guía ultrasonográfica *crio-asistida*. La primera se ha considerado como

medida estándar sin embargo; diversas desventajas se presentan con dicha técnica como lo son malestar del paciente, movimiento en la posición del arpón, reacciones vaso-vagales (10 a 20%), ruptura o sección del arpón, migración ó ambos, resultando con lesiones no incluidas (hasta 22%) y 40 a 75% de índice de margen positivo requiriendo una segunda cirugía. ²²

Biopsia Estereotáctica

Puede ser una manera estándar de abordar calcificaciones detectadas con mamografía y lesiones no visualizadas por USG, especialmente porque cerca del 80% son benignas. Todavía se considera como un procedimiento secundario ya que se argumenta que se requiere que la paciente se mantenga en decúbito prono con un brazo extendido durante todo el procedimiento. Debe de existir debido a esto consideración con mujeres con alteraciones pulmonares, artritis, enfermedades neuromusculares porque la prueba puede complicar el procedimiento. Una proyección inicial de la lesión es tomada de manera digital. Después de obtener un par de imágenes en proyección de un ángulo de 15°, la computadora usa esas imágenes para localizar y calcular las coordenadas precisas de la anomalía. Esas coordenadas guían la colocación de la aguja para biopsia, se requiere de un mínimo de 6 muestras para asegurar una representación tisular adecuada. Antes de retirar la aguja de biopsia puede colocarse un clip en el área para localización de la región. Posteriormente al procedimiento se requiere de mamografías para corroborar el sitio de lesión y el de toma de biopsia. No hay que olvidar que el procedimiento presenta una

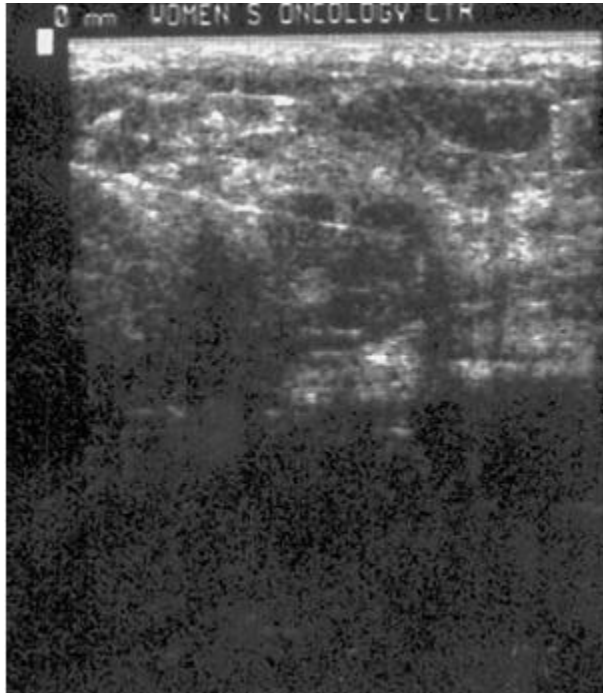
desventaja, la migración del clip puede ocurrir en las revisiones ulteriores, el clip migra 1 cm en 50% de pacientes y en 22% de pacientes el clip migra más de 2 cm.²²



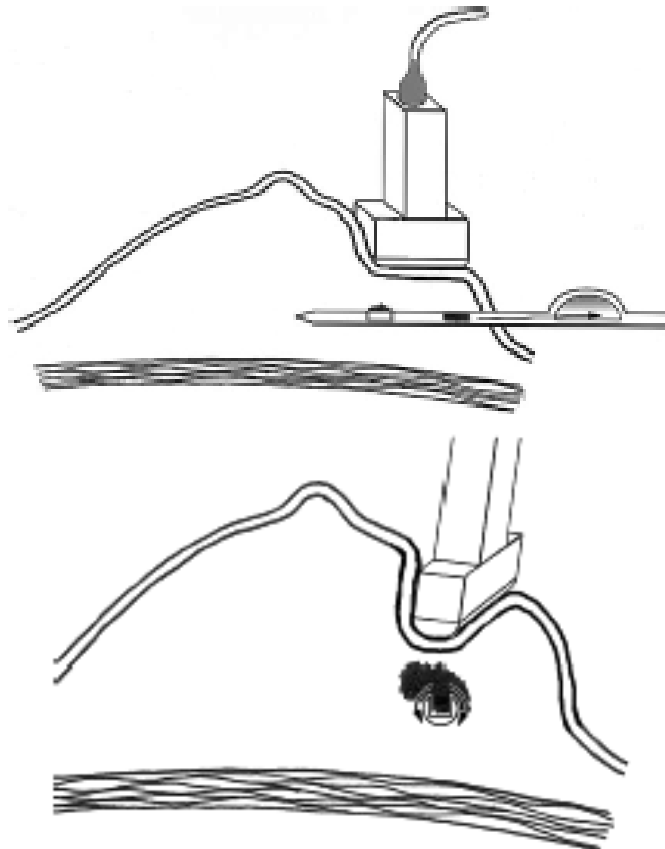
Localización pre y post-procedimiento

Biopsia por “Tru-cut” al vacío guiada por ultrasonido

Examinación ultrasonográfica de las lesiones puede realizarse para obtener biopsia intraoperatoria percutánea, ya que esta revisión después de realizarse la mamografía permite correlacionar la localización con estos dos métodos, una vez correlacionada la ubicación de la lesión, un dispositivo automático con aguja 14-gauge ó en este caso asistida al vacío 8 ú 11-gauge , la aguja es insertada a través de una pequeña incisión en la piel y colocada perpendicularmente al transductor.²²



Tiene la ventaja de tomar varias muestras sin tener que mover la aguja. Johnson y cols. reportaron un índice de éxito del 100% con 81 pacientes en donde se usó el “mamotomo” con un seguimiento posterior mínimo de 7 meses, de igual manera, un estudio multicéntrico reveló que el 98% de las pacientes no tuvieron evidencia física de la lesión palpable inicial en un seguimiento de 6 meses y 73% no presentó evidencia ultrasonográfica de la lesión original. Para asegurar la remoción completa la aguja debe girarse 45° a la derecha y a la izquierda en cada nivel, el área de escisión es vista después en un plano transversal para asegurar una resección adecuada, la hemostasia es obtenida por presión directa o en raros casos obtenida con un bisturí armónico.²²

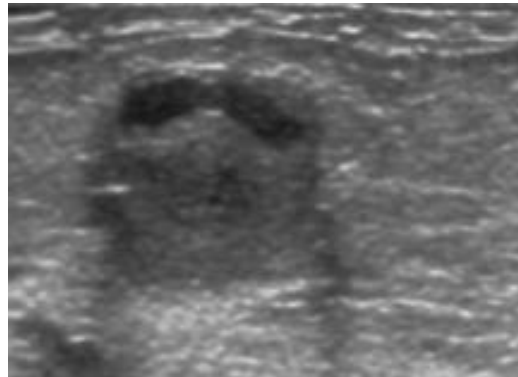
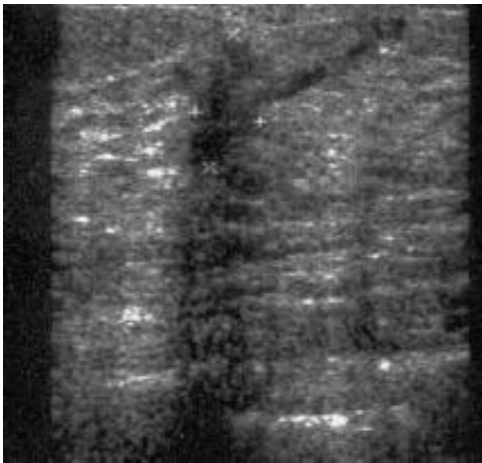


Biopsia excisional guiada por ultrasonido transoperatoria

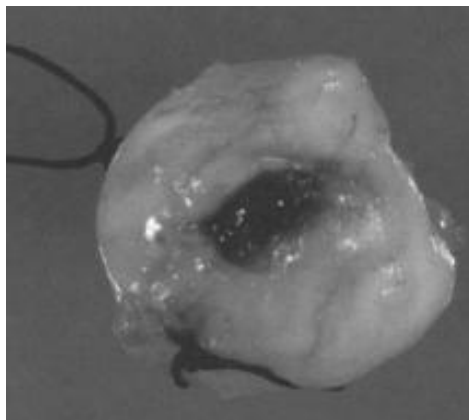
Recientemente el USG se ha vuelto una herramienta para guiar la resección de lesiones de mama no palpables, Smith y col. fueron capaces de localizar las lesiones sin alguna complicación relacionada al procedimiento en 100% de pacientes sometidos al estudio. El índice de margen positivo fue del 8%, sin embargo; otras instituciones han reportado un índice de margen positivo que va desde el 20 al 55%.²²

Aproximadamente 50% de lesiones de mama pueden ser vistas por USG. Las biopsias esterotácticas por “tru-cut” crean un hematoma identificable por USG, facilitando la biopsia excisional guiada por USG dentro del quirófano.

El hematoma ofrece diversas ventajas: guía la resección quirúrgica y permite la confirmación a grueso modo de la resección transoperatoria. Esta técnica se ha adaptado a una guía basada en las IRM.²²



Vista de hematoma bajo USG



Vista macroscópica de hematoma

Localización Crio-asistida

Se realiza por medio del *Visica Treatment System*. La localización se realiza en quirófano regularmente bajo anestesia general, se usa como guía el ultrasonido por parte del cirujano colocando una probeta de congelamiento de 2.7 mm en el centro de la lesión, microcalcificaciones ó un área marcada con clip visible por ultrasonido. El dispositivo cuenta con una zona activa de congelamiento de 4 cm. Cada intento se realiza para colocar la probeta central a través del eje largo de la lesión, posteriormente se confirma la localización rotando el transductor del ultrasonido 90°. El sistema *Visica* realiza congelamiento por medio del gas Argón administrado por la probeta alcanzando temperaturas de -160° C en segundos, inmovilizando así la lesión. El dispositivo establece un margen de congelamiento de 8 mm alrededor de la lesión. La formación de una bola de hielo visualizada con ultrasonido refleja una imagen hiperecoica con sombra acústica. Para prevenir la tracción de la piel circunscrita ó el músculo pectoral a la lesión secundaria a la formación de la bola de hielo se administra solución salina entre estas estructuras. Una vez formada la bola de hielo de 8 mm se realiza una incisión en la piel donde se introdujo la probeta dirigiéndose hacia el área de la bola de hielo, durante la disección se puede usar la probeta para traccionar ligeramente la bola de hielo y acceder a la superficie posterior de la lesión. Una vez extraída la pieza se coloca en medio tibio para descongelar y acceder al centro de la lesión y ser analizada por el departamento de patología. Algunos cirujanos confirman con una nueva proyección mamográfica ó con ultrasonido. ²³

Localización con Semillas Radioactivas

Es otra alternativa para la localización de lesiones de mama no palpables en mama, esta técnica se lleva a cabo con semillas de titanium radiactivas de 4.5 por 0.8 mm las cuales poseen 0.125 a 0.25 de mCi de Iodo 125 (*Cardinal Health, Woodland Hills, CA*). Los 27-keV como fuente gamma del Iodo 125 puede ser detectada como señal independiente. La semilla radioactiva es cargada en la aguja espinal 18-gauge siendo la aguja guiada tanto por mamografía como ultrasonido y con observación en la colocación de la semilla avanzando el estilete, posteriormente se corrobora la posición con proyecciones mamográficas. En el procedimiento quirúrgico, la localización de la semilla se lleva a cabo con la ayuda del *gamma-probe*, y una vez extraída la lesión se revisan los bordes quirúrgicos en búsqueda de señal radioactiva. Gray R. y col. llevaron a cabo un estudio comparando esta técnica con la localización con arpón, los resultados que presentan reflejan menores márgenes negativos hasta en 35%, no se presentaron diferencias significativas en cuanto al dolor entre los procedimientos así como las complicaciones fueron similares en cuanto a migración del arpón y desplazamiento de la semilla radiactiva, para la localización mediante ésta última fue necesario colocarse un día antes del procedimiento quirúrgico a diferencia del marcaje con arpón.¹⁴

Es importante mencionar que es factible la realización de biopsia de mama en lesiones no palpables con biopsia de ganglio centinela en el mismo tiempo quirúrgico, como en el estudio reportado por Gray R. debido a que se colocó semillas radioactivas con Iodo 125 para las lesiones sospechosas y la administración de albúmina marcada con Tecnecio para el rastreo ganglionar siendo posible la medición independiente como se

mencionó antes, en su estudio posterior también demostró que no existe mayor diferencia en la administración de coloide marcado un día antes del procedimiento ó el mismo día con respecto al índice de metástasis y de ganglios resecaados.

JUSTIFICACIÓN

Con este nuevo método de detección de lesiones mamarias no palpables se logrará localizar y delimitar la lesión en todos sus bordes estableciendo un campo quirúrgico que permite al cirujano abordar la lesión sin involucrar tejido sano y una revisión posterior que confirma la extracción completa del tejido anómalo.

En los reportes previos el uso de esta técnica ha documentado un incremento en la detección temprana de lesiones malignas, disminución de malignización de lesiones mamarias no palpables sin etiología definida, disminución de reintervención quirúrgica de los pacientes y mejor resultado estético en comparación con las técnicas actuales. Lo que lo convierte en un método prometedor en la detección temprana del cáncer de mama.

HIPÓTESIS

Si con las técnicas actuales existe un porcentaje menor de necesidad de reintervenciones, entonces la utilización de Albúmina marcada con Tecnecio-99m delimitará de manera más exacta la lesión logrando disminuir la incidencia de reintervenciones.

OBJETIVO

- ◆ Evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo método para localizar y eliminar lesiones mamarias ocultas usando partículas de albúmina sérica humana marcadas con Tecnecio-99m disminuyendo la necesidad de reintervenciones quirúrgicas.
- ◆ Valorar la potencial eliminación potencial de la radiografía de la pieza quirúrgica.

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio prospectivo, longitudinal. En fase II, en punto de comparación con controles históricos de biopsias marcadas por alambre.

DISEÑO

Un estudio experimental con reclutamiento de al menos 100 pacientes durante un año, que cumplieron con los criterios de inclusión definidos previamente.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

El grupo de estudio estuvo compuesto por mujeres mayores de 18 años que acudieron a la clínica de mama de forma inicial o subsecuente y fueron sometidas a estudios de mastografía y/o ultrasonografía.

CRITERIOS

- *Criterios de Inclusión*
 1. Pacientes mayores de 18 años de edad sometidas a mastografía y/o ultrasonografía, en donde se encuentren lesiones mamarias que no sean clínicamente palpables y que requieran biopsia de la lesión:
 - Lesiones BI-RADS 3 en presencia de historia familiar de cáncer.
 - Lesiones BI-RADS 4 ó 5

- *Criterios de Exclusión*
 1. Lesiones multicéntricas
 2. Microcalcificaciones difusas
 3. Alergia a la albúmina ó al radio fármaco

- *Criterios de Eliminación*
 1. Si la lesión no fue localizable durante la inyección del radio fármaco
 2. Si presentó reacción alérgica al marcador radiológico. Que se define por la presencia de:
 - Vómitos excesivos.
 - Eritema local acompañado de dolor, prurito
 - Datos de Angioedema y/o broncoespasmo.

MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

En colaboración con el Departamento de Radiología e imagen se identificaron a las pacientes cuyos estudios radiológicos, sea mastografía o ultrasonografía, demostraron una lesión mamaria que sea clasificable como BI-RADS 3 (con antecedente de Cáncer familiar) ó 4 y 5, y que no se pueda identificar clínicamente.

DEFINICIÓN DE VARIABLE

Las principales variables por definir serán:

- I. Exactitud de la Técnica.
- II. Efectos adversos durante y después del estudio.
- III. Frecuencia y necesidad de reintervenciones.

- EVALUACIÓN PRE TRATAMIENTO

Todos las pacientes fueron evaluados mediante:

1. Historia clínica y examen físico completo con especial énfasis en el examen mamario y regiones linfáticas asociadas (axilas y hueco supraclavicular)
2. Pruebas de laboratorio de rutina (Biometría hemática y tiempos de coagulación)

- EVALUACIÓN DURANTE EL ESTUDIO

Se registraron los siguientes parámetros:

1. Transoperatorio.
 - Tiempo operatorio.
 - Complicaciones derivadas de la cirugía.
 - Cantidad de tejido extirpado
2. Postoperatorio.
 - Complicaciones mayores y menores, infecciosas y no infecciosas
 - Malformación estética.
 - Búsqueda de márgenes positivos en la pieza extraída por anatomía patológica

- Tiempo de estancia hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Después de una curva de aprendizaje con 40 casos reclutados en un estudio piloto de localización radioguiada de lesiones de mama en nuestra institución⁷, nosotros comenzamos un IRB aprobado, aleatorizado y clínicamente controlado comparando esta técnica con la localización con arpón. De Abril del 2005 a Diciembre 2006, cien mujeres con lesiones de mama no palpables sin diagnóstico fueron aleatorizadas prospectivamente para localización radioguiada (ROLL) ó localización con arpón (WL). Todas las pacientes mayores de 18 años con lesiones de mama no palpables detectadas por mamografía ó ultrasonido y en quienes se requería de diagnóstico patológico de la lesión fueron incluidas en el presente estudio. Pacientes con microcalcificaciones difusas ó lesiones multicéntricas, también aquellas con antecedente de alergia a la albúmina fueron excluidas. Pacientes bajo localización para resección terapéutica fueron también excluidas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución, y el consentimiento informado fue obtenido de todas las pacientes. La aleatorización fue realizada al momento de la visita donde la necesidad de biopsia quirúrgica fue determinada.

Para casos aleatorizados a la técnica ROLL, una inyección con 0.2 – 0.3 mL de partículas de albúmina sérica humana marcadas con Tc^{99m} encontrándose entre 10 y 150 μ m fue realizada. Éste procedimiento se llevó a cabo una a cuatro horas antes de la cirugía. En los pacientes con microcalcificaciones presentes, se inyectó el material marcado con albúmina en el centro de la lesión bajo guía estereotáctica por mamografía. Guía ultrasonográfica fue usada para lesiones sólidas ó quistes complejos. La dosis inyectada

promedio fue de 3.7 MBq (0.1 mCi) de Tc^{99m} en una actividad específica de 74 MBq/mg. La localización de la lesión fue identificada y marcada en la piel para facilitar la ubicación intraoperatoria por el cirujano. En el quirófano, después de la preparación quirúrgica estándar, las pacientes recibían anestesia local con ó sin sedación intravenosa y una incisión pequeña fue hecha sobre el área previamente marcada.

Biopsia excisional fue realizada usando un *gamma-detecting probe (GDP)* (*Neoprobe 2000* ® *Johnson&Johnson, Cincinnati, OH, USA*), midiendo la radioactividad en cuentas por segundo y definiendo un "*hot spot*" como el área de máxima radioactividad correspondiente al sitio de la lesión. Localización de márgenes de resección fue marcado en los sitios donde la radioactividad cayó abruptamente. Después de completar la excisión, GDP fue usado para revisar el lecho quirúrgico, para búsqueda de áreas de radioactividad residual alta. Exploración quirúrgica fue realizada si la cuenta en el lecho quirúrgico permaneció alta durante el procedimiento. Una vez que el cirujano confirmó la ausencia de radioactividad alta en el lecho quirúrgico, la herida fue cerrada. Para pacientes aleatorizados a la localización con arpón (WL), una técnica estándar bajo guía mamográfica ó ultrasonográfica fue hecha.

Todos las piezas quirúrgicas estuvieron bajo estudio ultrasonográfico ó mamográfico para verificar la resección completa de la lesión. Todo el tejido resecado fue evaluado por el departamento de Patología usando una tinción estándar con hematoxilina y eosina. El tamaño de la lesión y pieza quirúrgica fue registrado. Los costos fueron archivados en dólares norteamericanos.

Microsoft Excel and SPSS 10.0 fueron usados para almacenar y analizar los datos. Variables categóricas fueron analizadas con el método de *chi-cuadrada* y las variables continuas con la prueba de *T-student*. Significancia fue considerada en $p < 0.05$.

PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se utilizará estadística descriptiva para variables demográficas (edad), clínicas (tamaño y localización de la lesión, método de identificación) y quirúrgicas (tiempo quirúrgico, complicaciones, efectos adversos, y frecuencia de reintervenciones).

RESULTADOS

Cincuenta pacientes fueron aleatorizados en cada grupo. Los dos grupos de estudio fueron comparables para edad, hallazgos radiológicos y tipo de procedimiento quirúrgico (Tabla 1). La media de edad de las pacientes es de 55.45 ± 9.86 años (mediana 56; rango 35-78). Diez pacientes en el grupo de WL tenía historia familiar de cáncer de mama vs. 3 pacientes en el grupo de ROLL ($p < 0.05$). Dos pacientes de cada grupo tuvo historia personal de cáncer de mama contralateral. La mama izquierda fue la más frecuentemente afectada en ambos grupos: 32 en el grupo de WL y 28 en el grupo de ROLL ($P = ns$). Cuadrante superior externo fue la localización significativamente más frecuente en el grupo WL (62.7%) que en el grupo de ROLL (34.8%) ($p = 0.01$). No hubo diferencia significativa en la clasificación de BI-RADS entre los grupos. Debido a que la mayoría de pacientes tenía microcalcificaciones, 41 pacientes del grupo ROLL fueron localizadas por técnica estereotáctica y 9 por USG, esto se compara con 39 y 11, respectivamente en el grupo WL ($P = ns$). El tiempo de localización, tanto bajo US ó guía estereotáctica fue significativamente menor con el grupo ROLL: una mediana de 8 min (rango 5-10 min) y 15 min (rango 10-21 min), respectivamente, en el grupo ROLL, comparado con 17 min (rango 11-20 min) y 23 min (rango 20-25 min) para el grupo WL ($p < 0.001$).

Ochenta por ciento de los casos en ambos grupos fue realizado por residentes de cirugía bajo supervisión de un cirujano oncólogo. Ambas técnicas resultaron en el retiro de las lesiones en el 100% confirmado con estudios de imagen de la pieza quirúrgica. Una paciente en el grupo de WL tuvo dislocación del arpón durante la transferencia de la paciente y se requirió un nuevo procedimiento de localización. Dos pacientes en el grupo de ROLL tuvo ausencia de la lesión blanco en el estudio de imagen inicial, pero nueva

búsqueda en el lecho quirúrgico con la guía del gamma probe resultó en retiro de la lesión. El tiempo del procedimiento quirúrgico no fue menor en el grupo ROLL: tiempo quirúrgico medio 29 ± 12.8 min vs. 33 ± 15.2 para WL ($p=0.23$). No hubo diferencia en la estancia hospitalaria, todas las pacientes en ambos grupos, excepto una se operó por vía ambulatoria, y no hubo diferencia en el índice de complicación (infección de herida quirúrgica en un paciente por grupo).

Nueve y ocho pacientes en el grupo ROLL y WL respectivamente tuvo diagnóstico de cáncer. El tipo más común fue el carcinoma ductal infiltrante en combinación con carcinoma ductal in situ; la mediana de tamaño del componente infiltrante fue 4 mm. El diagnóstico benigno más frecuente fue cambios fibroquísticos con microcalcificaciones y adenosis esclerosante. Entre las pacientes con cáncer, un número mayor significativamente de pacientes del grupo ROLL 7/8 (87.5%) tuvo márgenes negativos comparado con 5/8 (62.5%) de pacientes en el grupo WL ($p=0.04$). Todos los pacientes con márgenes positivos en ambos grupos estuvieron bajo re-resección. Por último, la terapia conservadora de mama fue realizada exitosamente en todos los casos.

Hubo diferencia significativa en la facilidad subjetiva del procedimiento a favor de la técnica ROLL señalado por cirujanos y radiólogos. Además la dosis absorbida en el área inoculada fue de 0.03 ± 0.02 mGy/MBq. Debido a la poca cantidad del inóculo y casi todo fue removido dentro de la pieza quirúrgica, la dosis absorbida por el paciente fue mínima. Exposición a la radioactividad por el grupo médico tampoco fue significativa, correspondiendo a 2-3% de la dosis permitida por la Comisión Internacional de Protección radiológica después de 100 procedimientos⁸. Con respecto a los costos, la técnica con

ROLL excede en \$72 USD al grupo WL, originando un costo total de \$209 vs. \$132 USD, respectivamente para la técnica ROLL vs. WL.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de cáncer de mama ha estado bajo una evolución dramática en las últimas décadas. Debido a la disponibilidad emergente de los programas de escrutinio mamográfico, ha habido un rápido incremento en el diagnóstico de cáncer de mama no palpable. De acuerdo a algunos reportes en los Estados Unidos, la incidencia del carcinoma ductal in situ ha incrementado en un 213%³³. Una vez que el escrutinio mamográfico demuestra una lesión sospechosa, una evaluación posterior es requerida, y para la mayoría de lesiones sospechosas una biopsia de mama es necesaria.

Diversas técnicas han sido propuestas para la localización preoperatoria de lesiones de mama no palpables. La elección de la técnica depende de las características de la lesión, su localización y la disponibilidad del equipo^{10, 29}. El abordaje más frecuentemente usado es la localización por medio del arpón bajo guía mamográfica ó ultrasonográfica, convirtiéndose en el gold estándar durante la última década²⁷ como una técnica diagnóstica y terapéutica. Éste método presenta diversas desventajas que incluyen desviación ó malposición del arpón, la posibilidad de re-intervención debido a márgenes de resección positivos, incomodidad de la paciente y complicaciones anestésicas. Otras técnicas desarrolladas como la biopsia por ultrasonido ó el Mammotomme®^{5, 14, 19} tienen también algunas limitaciones.

Para eliminar esas inconveniencias y mejorar la detección temprana de las lesiones de mama, algunos investigadores han propuesto nuevas técnicas para realizar una localización más precisa de las lesiones de mama no palpables ^{17, 31, 32}. Uno de ellos es el uso de la biopsia de mama guiada por ultrasonido intraoperatoria, dirigido principalmente a lesiones malignas. De cualquier modo, el USG será incapaz de detectar todo tipo de lesiones, especialmente microcalcificaciones previamente encontradas con mamografía⁹. El objetivo del presente estudio fue el evaluar la efectividad de la localización de lesiones de mama no palpables con partículas de albúmina sérica humana marcadas con Tc^{99m} y comparar con la técnica tradicional WL. La localización radioguiada fue inicialmente empleada en el Instituto Europeo de Oncología en Milán, donde Luini y col. compararon el ROLL con la localización con arpón mostrando disminución en los volúmenes resecados y mejor ubicación del centro de la lesión en la pieza quirúrgica. El estudio mostró resección de lesiones de mama no palpables de manera más rápida, precisa y fácil comparada con la técnica de localización convencional⁹. En una prueba subsecuente de Gennari¹³, 647 pacientes fueron tratadas con la técnica ROLL, lesión sospechosa fue encontrada en 99.1% de los casos. Imágenes de control confirmaron la presencia y localización central de la lesión en 99.5% de los casos. Nuestro estudio concuerda favorablemente con estas series: nosotros retiramos la lesión en el 100% de los casos y se redujo de manera significativa el tiempo de localización de la lesión y la necesidad de re-resección.

En otra prueba, Cox empleó *semillas* con I^{125} como marcador¹⁵. Semillas de Titanium fueron inoculadas en el centro de la lesión, colocadas durante 5 días seguidas de biopsia excisional en el quirófano. Ciento veinticuatro pacientes fueron incluidas y todas las piezas quirúrgicas fueron enviadas a patología para confirmar la presencia de la semilla

en la lesión sospechosa. Este estudio sugiere que la imagen de la pieza quirúrgica para confirmar la lesión puede ser omitida. En el estudio actual no se resecó dos lesiones en el grupo ROLL durante la imagen inicial, pero la re-resección durante el mismo procedimiento quirúrgico fue exitosa en retirar la lesión guiada por el gamma-probe (GDP) (Neoprobe ® ó equivalente). Esto sugiere que la imagen radiológica puede de hecho ser eliminada si el retiro de la radioactividad es obtenida de manera exitosa.

A diferencia con la colocación de las semillas, la técnica ROLL usando macro agregados de albúmina es más disponible y no requiere de algún equipo en especial para la inyección del radiomarcador el cual debe ser inoculado de una a cuatro horas antes del procedimiento sin presentar diferencia en la búsqueda de la lesión sospechosa en el quirófano. La técnica de localización es similar con la técnica del ganglio centinela, la inyección de micro y macroagregados de albúmina (u otro radiomarcador) se realiza en el mismo tiempo.

El punto clave de esta técnica es la inyección de partículas de albúmina humana sérica marcadas con ^{99m}Tc en el centro de la lesión sospechosa usando guía mamográfica (cuando solo microcalcificaciones están presentes) ó guía ultrasonográfica (para masas y quistes complejos). En esta serie, el marcador radioactivo fue colocado correctamente en el 100% de las pacientes. Para mejores resultados, este procedimiento requiere de una buena comunicación y colaboración estrecha entre el radiólogo, especialista en medicina nuclear y cirujanos. Esta técnica ha demostrado ser altamente efectiva en la localización preoperatoria e intraoperatoria de las lesiones de mama no palpables en paralelo con la localización con arpón obteniendo una reducción en las limitaciones de la técnica tradicional como desplazamiento del arpón (como ocurrió con una paciente en nuestro estudio), malestar del paciente y resección más amplias para corroborar una extracción

completa. El estudio actual y otras series recientes han confirmado mejor resultado en cosmesis asociado con un menor volumen de mama resecado con la técnica ROLL^{19,20}. No hubo complicaciones relacionadas con la técnica ROLL, pero una paciente en WL tuvo dislocación del arpón. El índice bajo de carcinoma en el estudio actual comparado con otros (18%) puede ser explicado por el hecho de que en nuestra institución no tenemos la disponibilidad de biopsia estereotáctica de microcalcificaciones y tradicionalmente la localización con arpón es usada como herramienta diagnóstica. Exclusión de pacientes que estuvieron bajo localización con mira terapéutica excluye el hecho para obtener márgenes más amplios si el diagnóstico de cáncer era conocido.

Haciendo comparación entre los costos de ambos procedimientos, la técnica ROLL excede a la WL, de cualquier manera, reducción en los índices de re-resección, puede ser capaz de reducir en conjunto los costos totales con la técnica ROLL. Con respecto a la seguridad de la técnica, un estudio por Cremonesi y col.⁸ mostró que la técnica ROLL es segura en términos de exposición a radiación porque la dosis absorbida del área inoculada no es importante. Monitorizando las manos del cirujano y radiólogo usando un dosímetro reveló que la dosis media absorbida en 100 procedimientos puede ser igual en cerca del 1% y 10% de la dosis límite anual recomendada para la población general y para trabajadores expuestos respectivamente, y la dosis absorbida por la mama y otros tejidos fue insignificante porque la dosis inyectada es pequeña y concentrada dentro del tejido removido.

En conclusión, la técnica ROLL es tan efectiva como la WL para excisión de lesiones de mama no palpables, puede ser realizado en un tiempo quirúrgico más corto e incluso disminuye la incidencia de márgenes de resección patológicamente positivos.

ROLL parece mejorar la curva de aprendizaje para residentes de cirugía. Este procedimiento es seguro tanto para las pacientes como para el grupo médico y es probablemente asociado con menor malestar y complicaciones que con la localización con arpón, así ROLL es una alternativa atractiva para WL.

Tabla 1. Características Clínicas de las pacientes localizadas por ROLL y WL

Variables	ROLL (media \pmSD)	WL (media \pm SD)	P
Num. Pacientes	50	50	
Edad (años)	55.8 \pm 9.3	55.26 \pm 10.24	P=0.83
Anormalidad Radiológica			
-Microcalcificaciones (MC)	35	37	
-MC + deformidad estromal	2	4	
- Deformidad estromal	2	1	
- Densidad asimétrica	5	6	
-Masa	6	2	
Clasificación BI-RADS			
- 4A	12	13	P=0.62
- 4B	30	28	
- 4C	6	9	
- 5	2	0	
Tiempo Localización (min)			
- US	8 (5-10)	17 (11-20)	P<0.001
- Estereotáctica	15 (10-21)	23 (20-25)	P<0.001
Técnica Localización			
- US	9	11	P=0.43
- Estereotáctica	41	39	
Tiempo de procedim. (min)	29 \pm 12.8	33 \pm 15.2	P= 0.23
Diagnóstico Cáncer	9 (18%)	8 (16%)	P=0.79
Márgenes			
- Negativos	8	5	P=0.04
- Positivos	1	3	

Bibliografía

1. López-Ríos O, Lazcano-Ponce E. et al. La epidemia de cáncer de mama en México ¿consecuencia de la transición demográfica?. *Salud Pública México* 1997;39:259-265.
2. Rönkä R, Krogerus L. et al. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast conserving surgery and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 187;2004:491-496.
3. Wilson M, Boggis CR, Mansel RE, Harland RN. Non invasive ultrasound localization of impalpable breast lesions. *Clin Radiol* 1993; 47:337-338.
4. Rampaul RS, Bagnall M. et al. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg* 2004;91:1575-1577.
5. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, et al. Occult breast lesions: A comparison between radioguided occult lesion localization (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). *The Breast* 2005; 14: 283–289.
6. Medina-Franco H, Abarca-Pérez L, Ulloa-Gomez JL, Romero C. Radioguided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a pilot study. *Breast J* 2007 (In press).
7. Patel A, Pain SJ. et al. Radioguided occult lesion localisation and sentinel node biopsy for impalpable invasive breast cancer. *EJSO* 2004;30: 918-923.
8. Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E et al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Commun* 1999; 20: 919–924.
9. Luini A, Zurrída S, Paganelli G, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86:522-525.
10. Tubiana M, Holland R, Kopans DB, et al. Commission of the European Communities "Europe against Cancer" Programme. European School of Oncology Advisory Report. Management of non-palpable and small lesions found in mass breast screening. *Eur J Cancer* 1994;30: 538–547
11. Davis PS, Wechsler RJ, Feig SA. Migration of breast biopsy localization wire. *Am J Radiol* 1983; 141:929-930.

12. Tykka H, Castren-Person M, Sjoblom M. Pneumothorax caused by hooked wire localization of an impalpable breast lesion detected by mammography. *The Breast* 1993; 2:52-53.
13. Gennari R, Galimberti V, De Cicco C, et al. Use of Technetium-99m-Labeled Colloid Albumin for Preoperative and Intraoperative localization of Nonpalpable Breast Lesions. *J Am Coll Surg* 2000; 190:692-698.
14. Gray R, Pockaj B. et al. Radioactive seed localization of non-palpable breast lesions is better than wire localization. *Am J Surg* 188;2004:377-380.
15. Cox C, Furman B, Stowell N, et al. Radioactive Seed Localization Breast Biopsy and Lumpectomy: Can Specimen Radiographs Be eliminated? *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1039-1047.
16. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical Practice: mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 348:1672,2003.
17. Smith LF, Rubio IT, Henry-Tillman R, et al. Intraoperative ultrasound-guided breast biopsy. *Am J Surg* 2000; 180:419-423.
18. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,850 patient evaluations. *Radiology* 225:165, 2002.
19. Thind CR, S. Desmond, O. Harris R, Nadeem LS, Chagla RA. Radio-guided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a DGH experience. *Clin Radiology* 2005; 60: 681–686.
20. Knutson D, Steiner E. Screening for breast cancer: current recommendations and future directions. *Am Fam Physician* 2007;5:1660-6
21. Bagchi, S. New technique for detecting breast cancer. *Oncology lancet*. Vol 8 (1): 2007.
22. Kepple J, Van Zee K. et al. Minimally invasive breast surgery. *J Am Coll Surg*. 2004,vol 199:961-975.
23. Tafra L, Fine R. et al. Prospective randomized study comparing cryo-assisted and needle-wire localization of ultrasound-visible breast tumors. *Am J Surg* 192;2006:462-470.

24. Moran C, Kell M. et al. Role of sentinel lymph node biopsy in high-risk ductal carcinoma in situ patients. *Am J Surg* 194;2007;172-175.
25. Gray R, Giuliano R. et al. Radioguidance for nonpalpable primary lesions and sentinel lymph node(s). *Am J Surg* 182;2001: 404-406
26. Gray R, Pockaj B. et al. Injection of ^{99m}Tc-labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation. *Am J Surg* 188;2004: 685-689.
27. Querci della Rovere G. Localization of impalpable breast lesions-a surgical approach. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:478-482.
28. Al-Sobhi S, Helvie M, Pass H, Chang A. Extent of lumpectomy for breast cancer after diagnosis by stereotactic core versus wire localization biopsy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:330-335.
29. Hermann G, Janus G, Lesnick GJ. Percutaneous localization of nonpalpable breast lesions. *Breast* 1983; 3: 4-6.
30. Homer MJ. Transection of the localization hooked wire during breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141:929-930.
31. Frans D, Rahusen D, Andre J, et. al. Ultrasound-guided Lumpectomy of Nonpalpable Breast Cancer versus Wire-guided Resection: A randomized clinical trial. *Ann of Surg Oncol*, 2002; 9: 994-998.
32. Schwartz GF, Goldberg BB, Smith TJ, et al Ultrasonography. An alternative to x-ray-guided needle localization of non-palpable breast masses. *Surgery* 1998; 104:870-873.
33. Feig SA. Decreased breast cancer mortality through mammographic screening: results of clinical trials. *Radiology* 1988; 167:659-665.
34. Cady B, Stone MD, Schuler JG, et al. The new era in breast cancer. Invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996; 131:301-308.