



# VNiVERSiDAD D SALAMANCA

## Programa de Doctorado en Cirugía y Odontología

CIRUGÍA RADIOGUIADA DE TUMORES MESENQUIMALES

ALBERTO GONZÁLEZ BARRANQUERO

Directores

Dra. Sara Corral Moreno

Dr. Alberto Martínez Lorca

Dra. Lourdes Hernández Cosido

**2019 - 2022**





VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

Alfonso X El Sabio, s/n.  
Campus "Miguel de Unamuno"  
37007 Salamanca

Tel.: (34) 923 29 45 00 EXT 1895  
Fax: (34) 923 29 45 58

E-mail: [cirugia@usal.es](mailto:cirugia@usal.es)

**D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, Director del Departamento de Cirugía  
de la Universidad de Salamanca**

**CERTIFICA**

Que el Trabajo Doctoral titulado "CIRUGÍA RADIOGUIADA DE TUMORES MESENQUIMALES" del que es autor D. Alberto González Barranquero reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para optar al **Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.**

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente Certificado en Salamanca a 1 de abril de 2022.

Fdo.: Prof. Fco. S. Lozano Sánchez



**Dña. M<sup>a</sup> Lourdes Hernández Cosido, Doctora por la Universidad de Salamanca y Profesora Asociada de Cirugía de la Universidad de Salamanca**

**D. Alberto Martínez Lorca, Doctor por la Universidad Complutense de Madrid y Profesor Asociado de la Universidad de Castilla-La Mancha**

**Dña. Sara Corral Moreno, Doctora por la Universidad de Alcalá y Profesora Clínica de la Universidad de Alcalá**

**Directores de la Tesis Doctoral titulada “CIRUGÍA RADIOGUIADA DE TUMORES MESENQUIMALES” de la que es autor D. Alberto González Barranquero**

#### **CERTIFICAN**

Que el Trabajo Doctoral realizado bajo nuestra dirección reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para optar al **Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.**

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman el presente Certificado en Salamanca a 21 de marzo de 2022.

Fdo.: Dña. M<sup>a</sup> Lourdes Hernández Cosido

Fdo.: D. Alberto Martínez Lorca

Fdo.: Dña. Sara Corral Moreno



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directores sin los que no habría sido posible completar este trabajo. A la Dra. Sara Corral Moreno, por haber propuesto la idea que ahora se encuentra desarrollada y por su espíritu incansable. Al Dr. Alberto Martínez Lorca, puesto que sin su ayuda esta tesis estaría incompleta y llena de inexactitudes. A la Dra. Lourdes Hernández Cosido, por su inestimable apoyo y por haberme acompañado una vez más en esta nueva etapa universitaria.

Agradezco también al Dr. Antonio Mena Mateos, mi tutor durante la residencia, por haberse preocupado por mi carrera investigadora y haberme incentivado para la realización de esta tesis doctoral.

Al Dr. Luis Jacobo Cabañas Montero y a la Dra. María Eugenia Rioja Martín, ya que su estrecha colaboración en la búsqueda de soluciones para pacientes con sarcoma ha permitido el desarrollo de esta aplicación de la cirugía radioguiada con semilla.

Al Dr. José María Fernández Cebrián y al Hospital Universitario Ramón y Cajal, por haber puesto los medios necesarios para el desarrollo de este trabajo de investigación.

Por otra parte, quisiera agradecer a mis padres, Belén y Juan, el esfuerzo realizado durante tantos años para darme una educación adecuada y todas las oportunidades necesarias para poder seguir estudiando. También a mi hermana Paula, que con su actitud vitalista siempre me ha enseñado otra forma de ver la vida.

Finalmente, el mayor agradecimiento es para Lucía, mi mujer, que me ha acompañado de forma incondicional durante todo estos años y es para todo mi mayor apoyo. Espero que podamos seguir cumpliendo nuestros sueños juntos.



# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>página 15</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>17</b>
<b>LA CIRUGÍA RADIOGUIADA</b>	<b>18</b>
1. Fundamentos físicos	18
2. Radioisótopos de uso habitual	20
3. Detectores de radiación de uso en cirugía radioguiada	22
3.1. Los contadores Geiger-Müller	22
3.2. Los detectores de centelleo	23
3.3. Las sondas gamma	25
4. Historia de la cirugía radioguiada	26
5. Usos de la cirugía radioguiada	29
5.1. Biopsia selectiva del ganglio centinela en cirugía mamaria	29
Técnica	29
Indicaciones y contraindicaciones	30
Clasificación anatomopatológica	32
Efectos secundarios	33
Resultados oncológicos	34
Biopsia selectiva del ganglio centinela tras neoadyuvancia	39
Biopsia selectiva del ganglio centinela en situaciones especiales	41
5.2. Localización radioguiada de la lesión oculta (ROLL) en cirugía mamaria	43
Técnica	43
ROLL vs. biopsia guiada por arpón	43
Resultados oncológicos	47
5.3. Localización mediante semilla radioactiva (RSL) en cirugía mamaria	48
Técnica	48
RSL vs. biopsia guiada por arpón	49
Resultados oncológicos	53
RSL vs. ROLL	54
5.4. Biopsia selectiva del ganglio centinela en la cirugía del melanoma	56
Técnica	56
Indicaciones y contraindicaciones	58
Clasificación anatomopatológica	59
Efectos secundarios	60
Sensibilidad de la técnica	61
Resultados oncológicos	63

5.5. Cirugía radioguiada del nódulo pulmonar	página 68
Técnica	69
Indicaciones y contraindicaciones	70
Efectos secundarios	71
Resultados	71
5.6. Cirugía radioguiada del hiperparatiroidismo	77
Técnica con [ <sup>99m</sup> Tc]Tc sestaMIBI	78
Indicaciones y limitaciones	78
Resultados de la cirugía con [ <sup>99m</sup> Tc]Tc sestaMIBI	79
ROLL y RSL en el hiperparatiroidismo	82
5.7. Cirugía tiroidea radioguiada	83
Cirugía con [ <sup>131</sup> I]NaI	84
Cirugía con [ <sup>99m</sup> Tc]Tc-sestaMIBI	85
Cirugía con [ <sup>18</sup> F]FDG	85
Cirugía mediante técnica ROLL	86
Cirugía mediante técnica RSL	89
6. Cirugía radioguiada en el Hospital Universitario Ramón y Cajal	90
6.1. Cirugía mamaria	90
6.2. Cirugía del melanoma	92
6.3. Cirugía radioguiada del nódulo pulmonar	93
6.4. Cirugía radioguiada del hiperparatiroidismo	93
6.5. Cirugía tiroidea radioguiada	94
<b>LOS TUMORES MESENQUIMALES</b>	<b>95</b>
1. Epidemiología	95
2. Etiología	96
2.1. Factores genéticos	96
2.2. Sarcomas inducidos por radioterapia o quimioterapia	97
2.3. Factores ocupacionales	99
3. Clínica	99
4. Diagnóstico	99
4.1. Pruebas de imagen	100
4.2. Biopsia	102
4.3. Estadificación	105
5. Tratamiento	108
5.1. Cirugía	108
5.2. Radioterapia	109
5.3. Quimioterapia	111
Quimioterapia adyuvante	111
Quimioterapia neoadyuvante	112

6. Tumores mesenquimales con consideraciones particulares	página 114
6.1. Tumores desmoides	114
6.2. Sarcoma retroperitoneal	117
7. Supervivencia y pronóstico	119
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>121</b>
1. Hipótesis	121
1. Objetivo primario	121
2. Objetivos secundarios	121
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>123</b>
1. Diseño del estudio	123
2. Muestra	123
3. Intervención	124
4. Cumplimiento con los estándares éticos	127
5. Variables	127
6. Seguimiento	128
7. Análisis estadístico	129
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>131</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LA SERIE DE CASOS</b>	<b>131</b>
1. Muestra	131
2. Características preoperatorias	132
3. Resultados del implante de la semilla de <sup>125</sup> I	133
4. Resultados quirúrgicos	134
5. Resultados postoperatorios	135
6. Resultados anatomopatológicos	136
<b>ESTUDIO COMPARATIVO APAREADO POR PROPENSITY SCORE</b>	<b>139</b>
1. Muestra	139
2. Características preoperatorias	140
3. Resultados quirúrgicos	141
4. Resultados postoperatorios	143
5. Resultados anatomopatológicos	144
6. Resultados oncológicos	146

<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>149</b>
1. Evaluación de los resultados de la localización con semilla de <sup>125</sup> I	149
1.1. Métodos de localización alternativos	149
1.2. Uso de semilla de <sup>125</sup> I en otros escenarios	152
2. Evaluación de los márgenes quirúrgicos	154
2.1. Métodos de localización alternativos	154
2.2. En la cirugía del sarcoma	155
2.3. Uso de semilla de <sup>125</sup> I en otros escenarios	158
3. El tamaño de la pieza quirúrgica	160
3.1. Métodos de localización alternativos	160
3.2. En la cirugía del sarcoma	160
3.3. Uso de semilla de <sup>125</sup> I en otros escenarios	161
4. El tiempo quirúrgico	163
4.1. Métodos de localización alternativos	163
4.2. En la cirugía del sarcoma	163
4.3. Uso de semilla de <sup>125</sup> I en otros escenarios	163
5. La estancia hospitalaria	166
5.1. Intervalo entre la técnica radioguiada y la cirugía	166
5.2. Estancia postquirúrgica	168
Métodos de localización alternativos	168
En la cirugía del sarcoma	168
Uso de semilla de <sup>125</sup> I en otros escenarios	168
6. Complicaciones postoperatorias	170
6.1. Métodos de localización alternativos	170
6.2. En la cirugía del sarcoma	170
6.3. Uso de semilla de <sup>125</sup> I en otros escenarios	171
7. Resultados oncológicos	173
7.1. Métodos de localización alternativos	173
7.2. En la cirugía del sarcoma	174
7.3. Uso de semilla de <sup>125</sup> I en otros escenarios	176
8. Fortalezas y limitaciones del estudio	178
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>181</b>
<b>VII. DECLARACIONES</b>	<b>182</b>
<b>VIII. REFERENCIAS</b>	<b>183</b>
<b>ANEXO I. PROTOCOLO DE MANEJO DE LAS LESIONES MARCADAS CON SEMILLA DE <sup>125</sup>I</b>	<b>213</b>

## LISTADO DE ABREVIATURAS

### LISTADO GENERAL

ACOSOG	<i>American College of Surgeons Oncology Group</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BAG	Biopsia por aguja gruesa
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CTV	<i>Clinical Target Volume</i> Volumen diana clínico
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FNCLCC	<i>Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer</i>
GIST	Tumor del estroma gastrointestinal
GM	Contadores Geiger-Müller
IBCSG	<i>International Breast Cancer Study Group</i>
IMC	Índice de masa corporal
MSLT-I	<i>Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I</i>
MSTS	<i>Musculoskeletal Tumor Society</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> Reacción en cadena de la polimerasa
PET	Tomografía por emisión de positrones
PTH	Paratohormona
PVC	Polímero de cloruro de polivinilo
RM	Resonancia magnética
ROLL	<i>Radioguided Occult Lesion Localization</i> Localización radioguiada de la lesión oculta
RSL	<i>Radioactive Seed Localization</i> Localización mediante semilla radioactiva
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology</i>
TC	Tomografía computarizada
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral $\alpha$
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>

**ELEMENTOS Y SUSTANCIAS**

BgO	Germanato de bismuto
CdTe	Telururo de cadmio
CsI(Tl)	Yoduro de cesio dopado con talio
CZT	Telururo de cadmio y zinc
<sup>18</sup> F	Flúor-18
[ <sup>18</sup> F]FDG	Fluorodesoxiglucosa
<sup>32</sup> P	Fósforo-32
<sup>67</sup> Ga	Galio-67
<sup>68</sup> Ga	Galio-68
<sup>123</sup> I	Yodo-123
<sup>125</sup> I	Yodo-125
<sup>131</sup> I	Yodo-131
[ <sup>131</sup> I]NaI	Yoduro de sodio
<sup>111</sup> In	Indio-111
<sup>42</sup> K	Potasio-42
NaI(Tl)	Yoduro de sodio dopado con talio
[ <sup>99m</sup> Tc]	Tecnecio-99 metaestable
<sup>99</sup> Mo	Molibdeno-99

**UNIDADES**

Bq	Bequerel
Ci	Curio
°C	Grado Celsius
eV	Electronvoltio
Gy	Gray
t <sub>1/2</sub>	Vida media

**TÉRMINOS ESTADÍSTICOS**

HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC 95 %	Intervalo de confianza al 95 %
n	Número
OR	<i>Odds Ratio</i>
RIQ	Rango intercuartílico
RR	Riesgo Relativo
SD	<i>Standard Deviation</i> Desviación típica

## RESUMEN

### Introducción:

La cirugía radioguiada mediante semillas de yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) es una técnica de uso habitual en cirugía de la mama, pudiendo emplearse para la detección de otras lesiones de difícil localización o pequeño tamaño. Los tumores mesenquimales son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas del mesodermo, con malignidad variable, de tratamiento quirúrgico.

El objetivo es determinar la capacidad de detección de los tumores mesenquimales mediante la implantación previa de la semilla de  $^{125}\text{I}$ , así como su impacto en los resultados quirúrgicos, anatomopatológicos y oncológicos.

### Material y métodos:

Estudio observacional retrospectivo, con una primera fase descriptiva de la serie de casos intervenidos mediante cirugía radioguiada; y posteriormente, estudio comparativo apareado por *Propensity Score*.

Se analizó a todos los pacientes consecutivos con exéresis de tumoraciones de origen mesenquimal mediante cirugía radioguiada con semilla de  $^{125}\text{I}$ , en el Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid) entre el 1 de enero de 2012 y el 1 de enero de 2020. El grupo control estaba compuesto por pacientes con exéresis de tumoraciones del mismo perfil histológico extirpadas mediante cirugía convencional en el mismo centro durante el mismo periodo.

Se analizaron las características basales, los resultados de la semilla, los resultados quirúrgicos, postoperatorios, anatomopatológicos y oncológicos.

### Resultados:

En el estudio descriptivo se analizaron 28 lesiones de origen mesenquimal extirpadas mediante cirugía radioguiada, en 17 cirugías realizadas a 13 pacientes. Se consiguió la colocación de la semilla de forma óptima en la lesión en el 92,9 % de los casos (26/28). La semilla se colocó una mediana de 2 días (RIQ: 1 - 8) antes de la intervención quirúrgica, mediante punción percutánea guiada por TC (16/28; 57,1 %) o por ecografía (12/28; 42,9 %). Hubo una complicación con la semilla de  $^{125}\text{I}$  (1/28; 3,5 %), por caída de la misma, prolongando el acto quirúrgico.

En el estudio comparativo apareado por *Propensity Score* se analizaron 23 lesiones extirpadas mediante cirugía radioguiada en 15 cirugías sobre 9 pacientes, y 79 lesiones extirpadas mediante cirugía convencional en 66 cirugías sobre 49 pacientes. Hubo una mayor proporción de lesiones recidivadas en el grupo de cirugía radioguiada (87 % frente a 41,8 %; p: 0,000), sin otras diferencias en relación al resto de variables preoperatorias. Se realizó una resección peritumoral de todas las lesiones en ambos grupos. Lo más frecuente fue la extirpación de una lesión (60,1 % frente a 89,1 %), aunque hubo con una mayor proporción de pacientes a los que se les extirparon dos lesiones en el grupo de cirugía radioguiada (26,7 % frente a 6,1 %; p: 0,013). No se observaron diferencias significativas en el tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria, ni complicaciones postoperatorias.

Las lesiones más frecuentemente extirpadas fueron condrosarcoma (56,3 % vs. 55,7 %), sarcoma pleomórfico (17,4 % vs. 20,3 %), y tumor desmoide (13 % vs. 15,2 %), sin diferencias entre grupos. No hubo diferencias significativas en los porcentajes de resección libres de enfermedad, con similar proporción de pacientes con resección R0 en el grupo de cirugía radioguiada (60,9 %) en comparación con el grupo de cirugía convencional (64,6 %).

La cirugía radioguiada no presentó diferencias en los resultados oncológicos en comparación con la cirugía convencional en supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, con una mediana de seguimiento de 45,3 meses (RIQ: 24,9 – 69).

#### **Conclusión:**

La cirugía radioguiada con semilla de <sup>125</sup>I permitió la localización intraoperatoria de todas las lesiones mesenquimales, con una elevada tasa de colocación óptima de la semilla y sin complicaciones; sin diferencias en los resultados postoperatorios, anatomopatológicos ni oncológicos en comparación con la cirugía convencional.

## **PALABRAS CLAVE**

Cirugía radioguiada; Localización guiada por semilla; yodo-125; <sup>125</sup>I; Cirugía; Sarcoma

## I. INTRODUCCIÓN

La cirugía radioguiada es una técnica que emplea sustancias con actividad radioactiva para la localización y extirpación de lesiones no palpables, poco definidas o de difícil identificación, tanto benignas como malignas.

Realizaremos un repaso inicial de los fundamentos físicos que sustentan esta técnica, así como los radioisótopos de uso habitual en Medicina Nuclear y los detectores de radiación empleados en la cirugía radioguiada. Posteriormente, describiremos los hitos que han llevado al desarrollo de la cirugía radioguiada.

El punto fundamental de esta introducción será el análisis de los usos de la cirugía radioguiada, lo que ha permitido su expansión hasta las aplicaciones que conocemos hoy en día. Especialmente relevante ha sido su desarrollo en la cirugía de la mama, inicialmente a través de la biopsia selectiva del ganglio centinela y posteriormente a través de las técnicas de localización del tumor de mama no palpable: localización radioguiada de la lesión oculta y localización mediante semilla radioactiva. Analizaremos también la biopsia selectiva del ganglio centinela en la cirugía del melanoma, otra de las técnicas que ha contribuido a la expansión mundial de la cirugía radioguiada. Finalmente, en este punto se analizarán otros usos de la cirugía radioguiada en la cirugía del nódulo pulmonar, en el hiperparatiroidismo y en la cirugía tiroidea. Veremos como también la cirugía guiada por semilla radioactiva juega su papel en estos tres campos quirúrgicos. La introducción finalizará mostrando algunos de los estudios realizados acerca de la cirugía radioguiada en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, gracias a la colaboración entre el Servicio de Medicina Nuclear y los diferentes servicios quirúrgicos del centro.

Por otra parte, realizaremos un repaso de la evidencia disponible sobre los tumores mesenquimales, analizando su epidemiología, factores causales, clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Emplearemos para ello las principales guías de práctica clínica disponibles actualmente, así como otros estudios de especial relevancia en este campo.

# LA CIRUGÍA RADIOGUIADA

## 1. Fundamentos físicos

Los átomos son las partículas más pequeñas que caracterizan un elemento químico [1]. Están compuestos por: un núcleo, con carga positiva, formado por protones y neutrones; y electrones, con carga negativa. Los isótopos son átomos que presentan el mismo número de protones en su núcleo, pero diferente número de neutrones [1]. Los radioisótopos presentan una configuración inestable, por lo que pueden dar lugar a una emisión de radiación para alcanzar una mayor estabilidad [2].

Los mecanismos de emisión de radiación son los siguientes [2, 3]:

- Emisión de partículas  $\alpha$ : consiste en la emisión de dos protones y dos neutrones del núcleo (partícula  $\alpha$ ), modificando el elemento atómico (Figura 1).

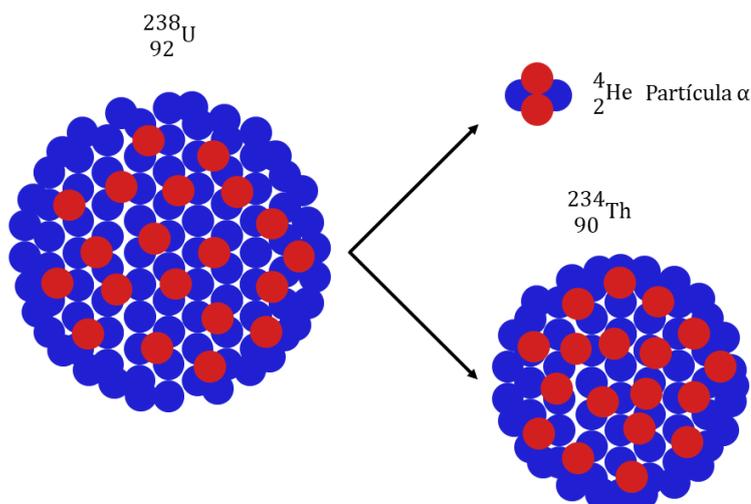


Figura 1. Desintegración  $\alpha$  del uranio-238 en torio-234

- Desintegración  $\beta$ :
  - Beta minus: consiste en la transformación de un neutrón en un protón, con emisión desde el núcleo de un antineutrino y una partícula  $\beta^-$  o negatrón. La partícula  $\beta^-$  es equivalente a un electrón (Figura 2).

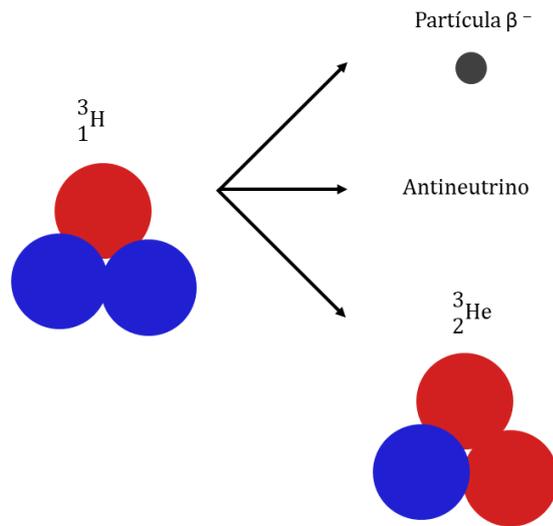


Figura 2. Desintegración  $\beta$  minus del tritio en helio-3

- Beta plus: consiste en la transformación de un protón en un neutrón, con emisión desde el núcleo de una partícula  $\beta^+$  o positrón. La desintegración de la partícula  $\beta^+$  al perder su energía cinética genera dos fotones  $\gamma$  de 0,511 megaelectrón voltios (MeV), de sentido opuesto en  $180^\circ$  (Figura 3).

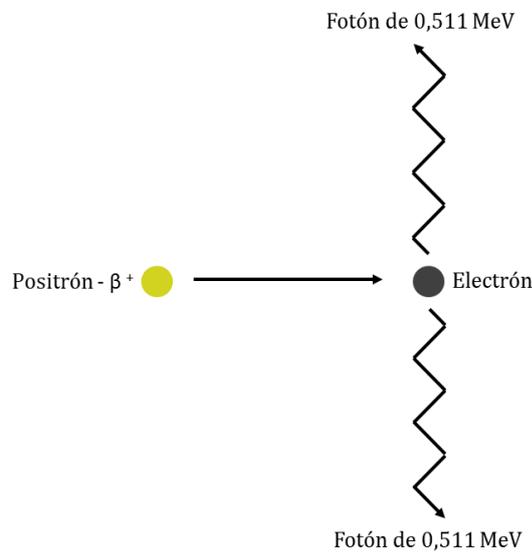


Figura 3. Desintegración de la partícula  $\beta^+$  y formación de dos fotones  $\gamma$

- Captura de electrones: consiste en la captura de un electrón por el núcleo, uniéndose a un protón y formando un neutrón. Este proceso genera la emisión de rayos X secundarios.
- Transición isomérica: consiste en la emisión del exceso de energía en forma de radiación  $\gamma$ , sin cambios en el número de protones ni neutrones. Los isótopos de transición isomérica de desintegración lenta se consideran metaestables, siendo de ellos el más empleado el tecnecio-99 metaestable ( $^{99m}\text{Tc}$ ) (Figura 4).

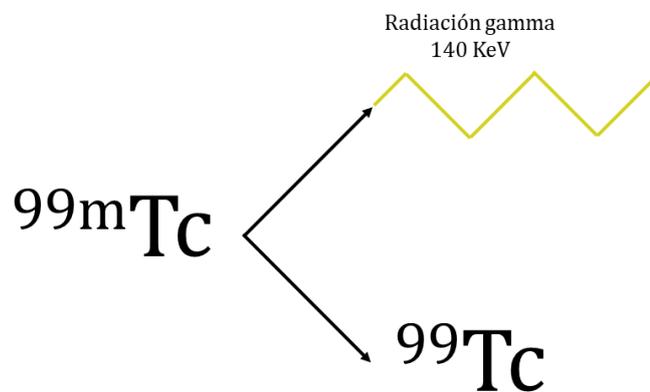


Figura 4. Transición isomérica del tecnecio-99 metaestable, con emisión de radiación  $\gamma$

## 2. Radioisótopos de uso habitual

El  $^{99m}\text{Tc}$  es el radionúclido más utilizado en Medicina Nuclear [3], dadas sus características físicas y sus amplios usos. Se obtiene a partir de generadores de molibdeno-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) y se degrada mediante transición isométrica, emitiendo radiación gamma a 140 keV. Presenta una vida media ( $t_{1/2}$ ) de 6,02 horas [2], que es el tiempo en el que se reduce a la mitad su actividad radioactiva [1]. A través de su unión a diferentes radiofármacos tiene múltiples usos en imagen tiroidea y salival, gammagrafía ósea, estudios dinámicos renales, estudios de perfusión miocárdica, diagnóstico de la hemorragia oculta, etc.

El indio-111 ( $^{111}\text{In}$ ) se degrada mediante captura de electrones, emitiendo radiación gamma a 173 y 247 KeV, con una vida media de 2,8 días [2]. Se utiliza fundamentalmente en los estudios de imagen de los tumores neuroendocrinos mediante el marcaje de pentetreótido, que tiene afinidad por el receptor de somatostatina [4].

El galio-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ) se degrada mediante captura de electrones, emitiendo fotones  $\gamma$  a 93 y 185 KeV y radiación gamma de alta energía a 296 y 388 KeV. Su vida media es de 3,26 días [2]. El  $^{67}\text{Ga}$  es transportado de forma análoga al hierro y se deposita en zonas de infección crónica, permitiendo así el diagnóstico por imagen [4].

El galio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) es un emisor de positrones cuya desintegración  $\beta^+$  genera dos fotones  $\gamma$  de 511 KeV con una vida media de 68 minutos [2]. Se emplea como radiofármaco en forma de galio-68 DOTATATE, con afinidad por los receptores de somatostatina. Los estudios de tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) con  $^{68}\text{Ga}$  reducen el tiempo de espera previo a la captura de imágenes y la dosis de radiación al paciente comparada con el  $^{111}\text{In}$ . Además, presenta mejor definición en la imagen, permitiendo identificar las metástasis hepáticas [4].

El flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) es el radionúclido emisor de positrones más utilizado [3]. Presenta una vida media de 110 minutos [2]. Se emplea como radiofármaco en forma de fluorodesoxiglucosa ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ), que queda atrapada en el interior de las células con mayor expresión de transportadores de glucosa y hexoquinasa para su metabolismo [3]. Esta característica es la base de los estudios de PET-TC empleados para en los estudios de extensión de enfermedad oncológica [4].

El yodo es un elemento con tres isótopos con importancia clínica y diferentes propiedades:

- El yodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ) presenta desintegración  $\beta^-$ , con emisión de radiación gamma de alta energía a 364 KeV, y una vida media larga de 8 días [7]. Tiene usos limitados como radioisótopo de imagen, y se usa más habitualmente como radionúclido terapéutico en el tratamiento del hipertiroidismo o del cáncer de tiroides bien diferenciado [4].
- El yodo-123 ( $^{123}\text{I}$ ) se desintegra por captura de electrones, con emisión de radiación gamma a 159 KeV y una vida media de 13,2 horas [2]. Estas características, junto con la ausencia de radiación de partículas  $\beta^+$  permiten un mejor uso en diagnóstico por gammagrafía que el  $^{131}\text{I}$  [4].

- El yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) se desintegra también por captura de electrones, con emisión de radiación gamma de baja energía a 25-30 KeV, con una vida media de 60,1 días [2]. Se emplea en forma de semillas para el tratamiento mediante braquiterapia de tumores de próstata y de pulmón o en forma de placa para el tratamiento de lesiones oculares [10]. También puede colocarse en la lesión de interés para la realización de una cirugía radioguiada, lo que permite la localización intraoperatoria de lesiones de mama [5], pulmón [6], paratiroides [7] o tiroides [8].

### 3. Detectores de radiación de uso en cirugía radioguiada

#### 3.1. Los contadores Geiger-Müller



Figura 5. Contador Geiger-Müller Thermo Scientific™ Mini 900  
(Thermo Fisher Scientific™, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos)

Los contadores Geiger-Müller (GM) (Figuras 5 y 6) fueron los primeros en utilizarse en cirugía radioguiada [9], aunque posteriormente fueron sustituidos por los detectores de centelleo. Los contadores GM están constituidos por una cámara llena de gas situada entre una corriente eléctrica de alto voltaje, con un ánodo y un cátodo [3]. El ánodo es un hilo metálico de disposición central, contenido dentro de un cilindro metálico de disposición periférica que actúa como cátodo [2].

La llegada de la radiación causa la ionización del gas, con el desplazamiento de electrones hacia el ánodo, generando una corriente eléctrica que puede ser medida [3]. Este efecto se ve amplificado en el contador GM puesto que los electrones que llegan al ánodo generan también la excitación del gas en la cámara, con lo que se emite radiación ultravioleta.

Esta radiación ultravioleta, al interactuar el gas o con el cátodo libera nuevos electrones por efecto fotoeléctrico, que al avanzar hacia el ánodo generan una avalancha de ionización [2].

Los contadores GM son muy sensibles para la detección de radiación, especialmente para la radiación beta. Sin embargo, son poco eficientes para la detección de radiación X y radiación  $\gamma$ , que tienen mucha menos capacidad de ionización sobre el gas de contador [2].



Figura 6. Detector Geiger-Müller compacto Eris 1C (LAMSE, Madrid, España)

### 3.2. Los detectores de centelleo

Los detectores de centelleo, como la gammacámara, se basan en la presencia de un cristal de centelleo, que convierte los fotones emitidos por el radionúclido en un pulso lumínico que puede ser transformado en un pulso eléctrico medible [3].

El componente de la gammacámara más próximo al paciente es el colimador, que permite solo el paso de los fotones gamma que avanzan directamente hacia el cristal de centelleo, bloqueando y absorbiendo la radiación gamma que va hacia el cristal en otras direcciones [4]. El colimador más sencillo es el colimador *pinhole*, con una única apertura circular. Estos colimadores se emplean en la adquisición de imágenes de órganos pequeños, fundamentalmente el tiroides, ya que permiten una alta resolución con magnificación de la imagen [3]. Los colimadores de orificios paralelos consisten en una serie de septos de plomo que dejan orificios entre sí, habitualmente hexagonales, para el paso de la radiación gamma [4]. A través del ajuste de la longitud y el grosor de los septos se puede ajustar la

radiación que pasa al cristal de centelleo. Una longitud mayor permite una mejor resolución espacial, mientras que un grosor mayor del septo permite el bloqueo de la radiación gamma de mayor energía [3].

Los fotones gamma que pueden atravesar el colimador llegan al cristal de centelleo, habitualmente compuesto por yoduro de sodio dopado con talio – NaI(Tl). La interacción de la radiación gamma con el cristal genera una eyección de electrones por efecto fotoeléctrico, proceso que se acompaña de la liberación de un pulso de luz fluorescente, que es proporcional a la energía del fotón gamma [3]. El cristal de NaI(Tl) habitual de las gammacámaras suele ser una placa de 30 x 50 cm de 9,5 mm de espesor, lo que permite el paso de la mayor parte de la radiación emitida por el [ $^{99m}\text{Tc}$ ], bloqueando los fotones de mayor energía.

La luz generada en el cristal de centelleo pasa entonces a un tubo fotomultiplicador, que transforma el pulso lumínico en electrones en el fotocátodo. Los fotoelectrones generados impactan en los dínodos, dando lugar a nuevos electrones secundarios. Este proceso es repetido en múltiples ocasiones hasta que la corriente de electrones generada llega al ánodo, dando lugar a una corriente eléctrica de intensidad proporcional a la energía del pulso lumínico que inició la reacción [2]. Las gammacámaras suelen contar con entre 60 – 100 tubos fotomultiplicadores de dispuestos en forma de matriz hexagonal y conectan posteriormente con el sistema electrónico que procesa los pulsos eléctricos recibidos y emite la imagen [4] (Figura 7).



Figura 7. Gammacámara con SPECT-TC incorporado  
Modelo Symbia TruePoint SPECT-TC (Siemens, Berlín, Alemania)

### 3.3. Las sondas gamma

Las sondas gamma son adaptaciones de los detectores de centelleo a un tamaño más reducido, para facilitar su uso durante la cirugía [2]. Presentan en la zona más externa y próxima al paciente un pequeño colimador *pinhole*. Las primeras sondas basadas en detectores de centelleo se construyeron con cristales de yoduro de cesio dopado con talio - CsI(Tl) [10]. El pulso de luz generado por el cristal de centelleo de CsI(Tl) es recibido por un fotodiodo de silicio (Si), un semiconductor que transforma la energía lumínica en energía eléctrica. Este cristal es adecuado para el uso con radiación gamma de alta energía, como la emitida por los radionúclidos de  $^{18}\text{F}$ ,  $^{111}\text{In}$  y  $^{131}\text{I}$  [4].

Las sondas más habituales actualmente se basan en cristales de centelleo de telururo de cadmio (CdTe) o telururo de cadmio y zinc (CZT). Estos cristales son semiconductores capaces de transformar directamente la energía de los rayos gamma en energía eléctrica. Posteriormente, esta señal se amplifica y se envía a un analizador multicanal, apto para diversos radionúclidos, que indica el número de cuentas por segundo de forma visual y auditiva. Las sondas gamma basadas en CdTe o en CZT se emplean en la detección de radiación de baja energía, como la del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y  $^{125}\text{I}$  [4] (Figura 8).



Figura 8. Sonda gamma EuroProbe 3® (Eurorad SA, Francia).

#### 4. Historia de la cirugía radioguiada

El primer uso en la historia de la cirugía radioguiada fue en 1949, cuando un grupo de investigadores de la Universidad de Harvard liderados por Selverstone [9] mostraron sus resultados con la localización de tumores cerebrales mediante fósforo-32 ( $^{32}\text{P}$ ). El  $^{32}\text{P}$  se degrada en forma de partículas  $\beta^-$ , con una energía de 1,7 MeV, y presenta una vida media de 14,3 días [11]. Tras la administración de  $^{32}\text{P}$  por vía intravenosa periférica y la exposición del cerebro mediante craneotomía, los autores procedían a la realización de mediciones de la radioactividad presente en el tejido mediante un contador GM especialmente diseñado, similar a una aguja de punción ventricular, con un diámetro de 2 y 3 mm. Se consiguió con ello la detección intraoperatoria del tumor en un 88 % de los pacientes (29/33) y se delimitó la extensión de la cirugía mediante las mediciones realizadas en el 39,3 % de ellos (13/33) [9]. El  $^{32}\text{P}$  actualmente se encuentra limitado a su uso terapéutico, pudiendo ser empleado para el tratamiento del dolor por metástasis óseas o como infusión peritoneal para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico [4].

El grupo de Selverstone también realizó estudios de localización de tumores cerebrales con potasio-42 ( $^{42}\text{K}$ ) [12]. El  $^{42}\text{K}$  es un emisor de partículas  $\beta^-$  y de radiación gamma, con una vida media corta en comparación con el  $^{32}\text{P}$ , de 12,4 horas [2]. Con el uso de  $^{42}\text{K}$  consiguieron la localización adecuada del tumor cerebral en el 80,6 % de los pacientes (29/36), y realizaron la delimitación del tumor en el 38,9 % de los casos (14/36). En este mismo artículo, publicado dos años más tarde que el previo, mostraron sus resultados con un mayor número de pacientes sometidos a cirugía radioguiada con  $^{32}\text{P}$ . Los resultados fueron similares a los de la serie previa, con identificación adecuada del tumor mediante abordaje radioguiado en un 85,9 % de los casos (98/114) y delimitación radioguiada del 52,6 % de los tumores (60/114) [12].

El primer uso en la historia de la radiación gamma en cirugía radioguiada por fue realizado por Harris *et al.* [10]. Estos autores realizaron la descripción de una intervención guiada por  $^{131}\text{I}$  en un paciente con captación cervical persistente tras una tiroidectomía total por cáncer de tiroides. Localizaron los restos tiroideos mediante una sonda gamma portátil y llevaron a cabo la extirpación de la lesión [13].

La utilización de [<sup>99m</sup>Tc] como radionúclido para la cirugía radioguiada fue descrita por primera vez por Harvey *et al.* [14], del Hospital Presbiteriano de Dallas, Texas, Estados Unidos. Los autores desarrollaron una sonda gamma portátil con cristal de centelleo de NaI(Tl), tubo fotomultiplicador, y cable de fibra flexible. Realizaron cuatro biopsias óseas: tres de ellas guiadas por [<sup>99m</sup>Tc]Tc-metil difosfonato administrado entre 5 y 20 horas antes de la cirugía; y una con <sup>67</sup>Ga administrado en 8 días previos a la intervención. En todos los casos llegaron al diagnóstico definitivo de la lesión ósea, y pudieron determinar afectación tumoral en dos de ellos: por encondroma y por metástasis de carcinoma de próstata.

En 1993, el grupo de Krag *et al.* [15, 16] realizó dos importantes contribuciones con la descripción de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) radioguiada en la cirugía del melanoma y de mama. El ganglio centinela es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de una localización específica, cuyo análisis adecuado proporciona una estadificación similar a la de una linfadenectomía completa [17]. En su estudio sobre melanoma [15] inyectó [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sulfuro coloidal de forma circunferencial alrededor de la lesión, para proceder posteriormente a la extirpación del primer ganglio de drenaje, identificado mediante una sonda manual con cristal de NaI y tubo fotomultiplicador. En los 10 pacientes intervenidos observó que la sensibilidad de la técnica era la misma que con la inyección de colorante.

En el mismo año se publicaron los resultados de la BSGC en cirugía de la mama guiada por [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sulfuro coloidal [16]. Se realizó la inyección de dicho radiofármaco alrededor del tumor de la mama, entre 1 y 9 horas antes del procedimiento. La sonda gamma empleada empleaba un cristal de centelleo de NaI, seguida de un tubo fotomultiplicador. Realizaron en todas las pacientes una linfadenectomía axilar completa, que era el estándar de tratamiento habitual de la época tanto de forma profiláctica como terapéutica, buscando *in vivo* y *ex vivo* el ganglio de mayor actividad radioactiva. Analizaron 22 pacientes, pudiendo localizar el ganglio centinela en 18 de ellas (81,8 %). De las 18 pacientes, en 11 el ganglio estaba libre de metástasis de carcinoma de mama (61,1 %), en tres fue el único ganglio metastásico de la axila (16,7 %) y cuatro presentaron metástasis axilares múltiples (22,2 %). Con este trabajo sentaron las bases para el desarrollo posterior de la técnica, que es actualmente el estándar para la estadificación axilar en el cáncer de mama en estadio precoz [18].

En 1998 se realiza la primera descripción de la técnica de localización radioguiada de la lesión oculta (*Radioguided occult lesion localization - ROLL*) [19] para la escisión de tumores de mama no palpables, por el Instituto Europeo de Oncología de Milán, Italia. Consistía en la inyección intratumoral de albúmina sérica humana marcada con [ $^{99m}\text{Tc}$ ] guiado por ecografía o mamografía el día previo a la intervención quirúrgica. La comprobación de la inyección adecuada del radiofármaco se realizaba superponiendo las imágenes de mamografía y de gammagrafía. En esta escueta descripción indicaron que habían tratado de forma exitosa a 196 pacientes entre marzo de 1996 y abril de 1997.

La descripción completa de la serie de casos se publicó en el año 2000 [20]. Analizaron 647 pacientes consecutivas con lesiones de mama no palpables entre marzo de 1996 y mayo de 1999. Mediante la técnica previamente descrita, consiguieron el marcaje adecuado de la lesión en el 99,1 % de ellas (641/647) y la extirpación quirúrgica completa en el 99,5 % (644/647). Además, todas las pacientes con lesiones malignas salvo una pudieron recibir una cirugía conservadora de la mama (339/340; 99,7 %). En este estudio no se describieron complicaciones en relación con la administración del radiofármaco ni con la propia cirugía.

La técnica de localización mediante semilla radioactiva (*Radioactive Seed Localization - RSL*) para la localización de lesiones no palpables de mama fue descrita en 2001 por el grupo de Gray *et al.* [5] de la Universidad del Sur de la Florida, Estados Unidos. Tras realizar un estudio piloto con semillas de  $^{125}\text{I}$  sobre 25 pacientes [21] se procedió a la realización de un ensayo clínico aleatorizado comparando la técnica de RSL (51 pacientes) con el estándar de referencia, la localización guiada por arpón (47 pacientes). Tras la localización de la lesión de la mama mediante mamografía o ecografía, se procedía a la colocación de la semilla de  $^{125}\text{I}$  mediante punción con una aguja de 18G. Estas semillas miden 4,5 x 0,8 mm y tienen un recubrimiento externo de titanio. La colocación de la semilla se realizaba hasta un máximo de 5 días antes de la intervención quirúrgica. Se consiguió la localización de todas las lesiones, tanto por RSL como en la cirugía guiada por arpón, sin diferencias en los tiempos de colocación de la guía, ni en el tiempo quirúrgico, ni en la dificultad percibida de la técnica. El beneficio observado en la cirugía radioguiada por semilla fue la reducción en la necesidad de ampliación de márgenes (26 % en el RSL frente a 57 % en la escisión por arpón).

## 5. Usos de la cirugía radioguiada

### 5.1. Biopsia selectiva del ganglio centinela en cirugía mamaria

#### Técnica

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en la cirugía del cáncer de mama se realiza empleando como radionúclido el [ $^{99m}\text{Tc}$ ] con una actividad habitual de 100 microCurios ( $\mu\text{Ci}$ ), que equivale a 3,7 MegaBequerel (MBq) [3]. El radiofármaco empleado varía, siendo el más frecuentemente utilizado: en Europa, el nanocoloide de albúmina sérica humana; en Estados Unidos, el sulfuro coloide; y en Australia el trisulfuro de antimonio [4]. El [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-Tilmanocept es otro radiofármaco que puede emplearse, con capacidad de unión a los receptores de dextrano-manosa de los macrófagos y células dendríticas del ganglio linfático [3]. Sus ventajas son un rápido aclaramiento del lugar de inyección, buena capacidad de detección del ganglio centinela y baja acumulación en los ganglios secundarios [4]. De sus diferentes vías de administración, es preferible la administración superficial [22].

Tras la administración del radiofármaco con un breve masaje en la zona de inyección, la adquisición de la imagen con una gammacámara planar puede comenzar de forma inmediata, y dura entre 30 y 60 minutos. Se suele realizar en posición similar a la que se empleará posteriormente en quirófano, para no distorsionar la localización del ganglio centinela [3]. El primer ganglio que capta el radiofármaco es considerado como ganglio centinela primario, pudiendo existir más de uno en caso de que tengan diferentes vías de drenaje linfático, y drenar posteriormente a otros ganglios linfáticos secundarios [4]. Durante el acto quirúrgico, con la ayuda de una sonda gamma portátil, se localiza y extirpa el ganglio centinela principal y aquellos ganglios linfáticos con una actividad superior al 10 % de la actividad del ganglio centinela [3] (Figura 9).

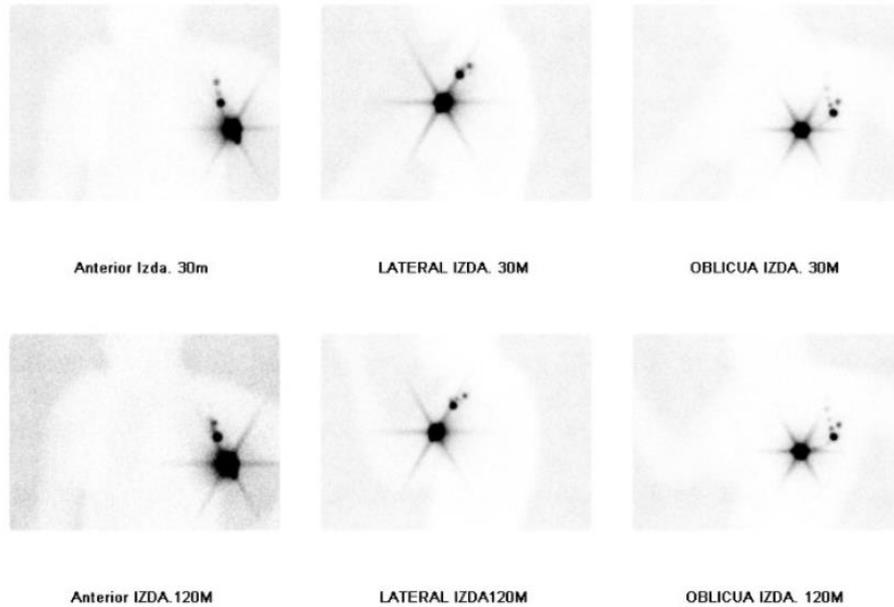


Figura 9. Imagen gammagráfica planar en proyecciones anterior, laterales y oblicuas de lesión en el cuadrante superoexterno de la mama izquierda, con un ganglio centinela axilar izquierdo y ganglio secundario de localización más craneal.

### Indicaciones y contraindicaciones

La BSGC está recomendada en:

- Carcinoma de mama invasivo en estadio precoz (T1 o T2 de la clasificación TNM [23]), con axila clínicamente negativa [18, 24–26].
- Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) que vaya a ser sometido a mastectomía total [18, 24–26].
- CDIS con circunstancias por las que se sospeche un carcinoma infiltrante [24–26]. El carcinoma infiltrante aparece entre un 22,9 % y un 29,5 % de los casos [27]. Los factores de riesgo asociados son la edad < 55 años [28], la presencia de una lesión  $\geq 2$  cm, la existencia de una masa palpable o en mamografía o el resultado de lesión de alto grado en la biopsia por aguja gruesa (BAG) [27].

- En casos seleccionados tras tratamiento neoadyuvante, considerando que exista baja carga de enfermedad axilar previa al tratamiento y se alcance una respuesta patológica completa [29]. Estas pacientes requieren biopsia y marcaje del ganglio sospechoso inicialmente [18, 24] para ser extirpado en la cirugía, lo que permite reducir la tasa de falsos negativos en la técnica del 12,6 % [30] al 6,8 % [31]. En este grupo, el uso de doble trazador aumenta la capacidad de detección del ganglio centinela [32]. Además, en este subgrupo de pacientes se recomienda la extirpación de 3 o más ganglios [30].

No se recomienda la realización de la BSGC en:

- Carcinoma de mama localmente avanzado, en pacientes con tumores con invasión local cutánea o de la pared torácica (T4) [18] que no vayan a recibir tratamiento neoadyuvante [25, 26]. En las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sí que se recomienda para tumores de más de 5 cm sin invasión local de estructuras (T3) y axila clínicamente negativa [18].
- Carcinoma de mama inflamatorio (T4d), cuyo tratamiento recomendable se inicia con tratamiento sistémico neoadyuvante y posteriormente, en caso de respuesta, puede procederse a la realización de mastectomía radical modificada, que incluye la linfadenectomía axilar [18, 25, 26, 29].
- De forma generalizada en el CDIS [18, 24–26], ya que al no ser un carcinoma invasivo, no metastatiza por vía linfática, por lo que solo estaría indicado en las condiciones previamente expuestas.

## Clasificación anatomopatológica

El análisis anatomopatológico de los ganglios axilares permite la clasificación de la afectación ganglionar del tumor según la clasificación TNM [23]:

<b>pN0</b>	Ausencia de metástasis ganglionar regional
pN0	Ausencia de metástasis ganglionar regional o células tumorales aisladas
pN0(i+)	Metástasis ganglionar de menos de 0,2 mm, detectada por técnicas histológicas o por inmunohistoquímica
pN0(mol+)	Metástasis molecular por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sin metástasis visible en otras técnicas
<b>pN1</b>	Metástasis en uno a tres ganglios axilares, y/o metástasis ganglionar en la arteria mamaria interna sin metástasis clínicamente detectable
pN1mi	Micrometástasis, con aproximadamente 200 células, de más de 0,2 mm pero menor de 2,0 mm
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares, con al menos una metástasis de más de 2,0 mm
pN1b	Metástasis en ganglios centinela de la arteria mamaria interna, excluyendo células tumorales aisladas
pN1c	Metástasis pN1a y pN1b concomitantes
<b>pN2</b>	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares, o afectación de los ganglios de la arteria mamaria interna sin afectación ganglionar axilar
pN2a	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares, con al menos una metástasis de más de 2,0 mm
pN2b	Metástasis ganglionar en la arteria mamaria interna sin afectación ganglionar axilar
<b>pN3</b>	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares (nivel III de la axila), o afectación de los ganglios de la arteria mamaria interna con afectación ganglionar axilar, o afectación supraclavicular ipsilateral
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares (nivel III de la axila)
pN3b	pN1a o pN2a en presencia de afectación ganglionar de la mamaria interna por imagen, o pN2b en presencia de pN1b
pN3c	Metástasis ganglionar supraclavicular ipsilateral

## Efectos secundarios

La BSGC permite minimizar la morbilidad asociada a la realización de una linfadenectomía axilar completa [33]. En los ensayos clínicos realizados comparando ambas técnicas, la BSGC ha demostrado:

- Disminución de la formación de seroma postoperatorio [34, 35], que aparece en el 14 - 36 % de las pacientes con linfadenectomía frente al 6 - 17 % de las pacientes con BSGC.
- Reducción de la proporción de pacientes con infección de herida quirúrgica [34, 35], que afecta al 8 % - 14 % de las pacientes con linfadenectomía frente al 3 - 9 % de las pacientes con BSGC.
- Mejoría de la movilidad en los movimientos de abducción y flexión del hombro, aunque la movilidad pasa posteriormente a ser similar al año de la intervención tanto en la linfadenectomía como en la cirugía radioguiada [36–40].
- Disminución de las parestesias [34, 36, 37, 39, 41] o del déficit de sensibilidad [38, 42], presentes a lo largo del seguimiento:
  - A los 6 meses: en el 43 - 85 % [37, 41] de las pacientes con linfadenectomía y en el 2 - 14,5 % [37, 41] de las pacientes con BSGC.
  - Al año: en el 41,4 - 84 % [37, 39] de las pacientes con linfadenectomía frente al 9 - 12,6 % [34, 37] de las pacientes con BSGC.
  - A los 5 años: según los datos del IBSCG 23-01 está presente en el 17 % de las pacientes con linfadenectomía axilar frente al 11 % de las pacientes con BSGC [42].
- Disminución del linfedema [33, 34, 36, 38, 42] o del aumento en el volumen en la extremidad superior de la axila intervenida [37, 39–41], que afecta en grado variable sobre todo a las pacientes con linfadenectomía:
  - A los 6 meses: aparece en el 3 - 12,6 % [37, 38] de las pacientes con linfadenectomía frente al 0,5 - 9 % [37, 38] de las pacientes con BSGC.

- Al año: afecta al 9,6 - 13,2 % [37, 38] de las pacientes con linfadenectomía frente al 1 - 5,8 % [38, 40] de las pacientes con BSGC.
- A los 5 años: aparece en el 13 % de las pacientes con linfadenectomía axilar frente al 4 % de las pacientes con BSGC, según el estudio IBSCG 23-01 [42].

## Resultados oncológicos

Los resultados oncológicos de la BSGC avalan que se evite la realización de linfadenectomía axilar en pacientes con carcinoma infiltrante precoz en ausencia de afectación ganglionar [18, 24–26]. Esto se basa en los ensayos clínicos randomizados que compararon los resultados de la BSGC con la linfadenectomía:

- Veronesi *et al.* [41] publicó en 2003 los primeros resultados dentro de un ensayo clínico de la BSGC guiada con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-nanocoloide, analizando 259 pacientes con BSGC y 257 pacientes con disección axilar. Encontró una positividad del ganglio centinela en el grupo de linfadenectomía axilar del 32,3 % (83/257) y del 35,5 % (92/259) en la BSGC, realizando linfadenectomía en todo este grupo de pacientes. Las pacientes con BSGC presentaron menos efectos adversos que las pacientes con linfadenectomía: menos dolor axilar, menos edema, menos parestesias, y mejor movilidad de la extremidad superior. Finalmente, con un seguimiento de 46 meses, no hubo ninguna recidiva axilar en ninguno de los dos grupos, y la supervivencia global fue similar.

Los resultados de este estudio fueron actualizados en 2006 [43] con un seguimiento de 79 meses, con la aparición de un caso de recidiva axilar en el grupo de BSGC (1/167; 0,6 %). No hubo diferencias en la supervivencia global de la muestra a los 5 años, que era 98,4 % (IC 95 %: 96,9 – 100) en el grupo de la BSGC y del 96,4 % (IC 95 %: 94,1 – 98,7) en el grupo de la linfadenectomía axilar.

En 2010 [44] se realizó la última actualización, con una mediana de seguimiento de 102 meses, mostrando solo dos casos de recidiva axilar en el grupo de BSGC (2/167; 1,2 %). La supervivencia global a los 10 años fue del 93,5 % (IC 95 %: 90,3 - 96,8) en el grupo de la BSGC y del 89,7 % (IC 95 %: 85,5 - 93,8) en el grupo de la linfadenectomía axilar, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

- Zavagno *et al.* [36] publicó en 2008 los resultados del estudio Sentinella/GIVOM. Analizó a 345 pacientes sometidas a BSGC extirpado por cirugía radioguiada con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-nanocoloide frente a 352 pacientes sobre las que se realizó BSGC seguido de linfadenectomía axilar. Se pudo localizar el ganglio centinela en el 95 % de las pacientes y la tasa de positividad del ganglio centinela fue del 28,5 %. En las pacientes del grupo de BSGC con ganglios positivos se realizó también linfadenectomía.

La mediana de seguimiento de la muestra fue de 55,6 meses (rango intercuartílico [RIQ]: 42,4 – 63,1). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, que fue del 87,6 % (IC 95 %: 83,3 - 90,9) en el grupo de la BSGC y del 89,9 % (IC 95 %: 85,3 – 93,1) en el grupo de la linfadenectomía axilar. Del mismo modo, hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global a los 5 años, que fue de 94,8 % (IC 95 %: 91,6 – 96,8) en el grupo de la BSGC y del 95,5 % (IC 95 %: 92,2 - 97,5) en el grupo de la linfadenectomía axilar.

- Canavese *et al.* [45] realizó un ensayo clínico publicado en 2009. Analizó 110 pacientes a las que se les realizó BSGC, comparadas con 115 pacientes a las que se les realizó BSGC seguido de linfadenectomía axilar. Para la localización del ganglio empleó la técnica de doble trazador, con inyección peritumoral de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-nanocoloide y colorante azul. En este estudio la tasa de positividad del ganglio centinela fue del 28,2 % (31/110) en el grupo de la BSGC y del 23,5 % (27/115) en el grupo de la linfadenectomía axilar.

El estudio tuvo una mediana de seguimiento de 66 meses y en este periodo solamente hubo un caso de recidiva axilar en el grupo de la linfadenectomía axilar (1/115; 0,9 %). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, que fue del 94,5 % (IC 95 %: 90,9 - 98,1) en el grupo de la BSGC y del 89,8 % (IC 95 %: 86,9 – 92,7) en el grupo de la linfadenectomía axilar. La supervivencia global a los 5 años fue la misma para ambos grupos, del 97,2 % (IC 95 %: 95,4 – 98,9).

- En 2010, Krag *et al.* [46] publicó los resultados del ensayo clínico en fase III del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32*. Analizó 2804 pacientes sometidas a BSGC y 2807 pacientes a las que se les realizó BSGC seguido de linfadenectomía axilar. Para la BSGC se empleó doble trazador, con cirugía radioguiada

con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sulfuro coloidal y azul de isosulfán. La tasa de positividad del ganglio centinela hallada en el estudio fue del 28,3 % (793/2804) en el grupo de la BSGC y del 29,5 % (829/2807) en el grupo de la linfadenectomía axilar.

La media de seguimiento del estudio fue de 95,6 meses, sin diferencias estadísticamente significativas en relación a la recurrencia axilar, supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global. Entre las pacientes con ausencia de enfermedad axilar tras intervención, la tasa de recaída axilar fue del 0,7 % (14/2011) en el grupo de la BSGC y del 0,4 % (8/1975) en el grupo de la linfadenectomía axilar. La supervivencia libre de enfermedad a los 8 años fue del 90,3 % (IC 95 %: 88,8 - 91,8) en el grupo de la BSGC y del 91,8 % (IC 95 %: 90,4 – 93,3) en el grupo de la linfadenectomía axilar, mientras que la supervivencia global a los 8 años fue del 81,5 % (IC 95 %: 79,6 - 83,4) en el grupo de la BSGC y del 82,4 % (IC 95 %: 80,5 – 84,4) en el grupo de la linfadenectomía axilar.

En las complicaciones descritas por el estudio destacan las reacciones alérgicas, que aparecieron en el 0,8 % de las pacientes (46/5611), con cuatro pacientes que requirieron ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos. La mayor parte de estas reacciones estuvieron en relación con el azul de isosulfán.

Se puede evitar la realización de la linfadenectomía axilar en pacientes con tumores T1 o T2, sometidas a cirugía conservadora de la mama, con extirpación de hasta dos ganglios metastásicos en las que se plantee dar radioterapia posterior [18, 24–26]. Esta recomendación de las guías se basa en:

- El estudio del *American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011* [47], del grupo de Giuliano *et al.*, que fue publicado en 2011. Incluyó a mujeres sometidas a tumorectomía por carcinoma de mama invasivo T1-T2, con axila clínicamente negativa de forma preoperatoria y hallazgo de metástasis ganglionar en uno o dos ganglios por BSGC (pN1a), que recibieron posteriormente radioterapia completa de la mama. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir linfadenectomía axilar (445 pacientes) o solamente BSGC (446 pacientes). El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad en la supervivencia global de la BSGC sobre la linfadenectomía axilar en este grupo de pacientes.

Con una mediana de seguimiento de 75,6 meses (RIQ: 62,4 - 92,4), la supervivencia global a cinco años fue de 92,5 % (IC 95 %: 90 - 95,1) en el grupo de la BSGC y del 91,8 % (IC 95 %: 89,1 – 94,5) en el grupo de la linfadenectomía axilar. Estas cifras proporcionan un *Hazard Ratio* (HR) de 0,79 (IC 90 %: 0,56 – 1,1), inferior al límite de no inferioridad de 1,3, demostrando la no inferioridad de la BSGC en relación a la linfadenectomía axilar para pacientes con baja carga tumoral en la axila.

En este estudio no se encontraron diferencias significativas en relación a la recurrencia locorregional entre los grupos, que fue del 1,6 % (IC 95 %: 0,7 - 3,3) en el grupo de la BSGC y del 3,1 % (IC 95 %: 1,7 - 5,2) en el grupo de la linfadenectomía. Tampoco se encontraron diferencias en relación a la supervivencia libre de enfermedad a los cinco años, que fue del 83,9 % (IC 95 %: 80,2 - 87,9) en el grupo de la BSGC y del 82,2 % (IC 95 %: 78,3 – 86,3) en el grupo de la linfadenectomía axilar.

Los resultados obtenidos se mantuvieron constantes en la actualización del estudio en 2017 [48]. En este caso, con una mediana de seguimiento de 111,6 meses (RIQ: 83,2 - 124,1), la supervivencia global a los 10 años en el grupo de la BSGC fue del 86,6 % (IC 95 %: 82,2 - 89,5) frente al 83,6 % (IC 95 %: 79,1 – 87,1) del grupo de la linfadenectomía axilar. Además, la supervivencia global a 10 años de las pacientes con receptores de estrógenos o progesterona fue superior a la supervivencia de las pacientes con receptores hormonales negativos, pero sin diferencias en relación al tratamiento con BSGC o linfadenectomía axilar.

Finalmente, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años, que fue del 80,2 % (IC 95 %: 75,6 - 84,1) en el grupo de la BSGC frente al 78,2 % (IC 95 %: 73,5 – 82,2) de la linfadenectomía axilar.

- El estudio del *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) 23–01 [49] del grupo de Galimberti *et al.* publicó sus resultados en 2013. El estudio incluyó a pacientes con tumores de mama de  $\leq 5$  cm (T1-T2) con afectación del ganglio centinela por micrometástasis (depósito tumoral de  $< 2$  mm; pN1mi), que fueron aleatorizadas a recibir una linfadenectomía axilar. Se analizaron 464 pacientes que recibieron linfadenectomía axilar y 467 pacientes que recibieron solamente BSGC. El estudio se diseñó para identificar la no inferioridad del tratamiento con BSGC en relación a la supervivencia libre de enfermedad.

La mediana de seguimiento del IBCSG 23–01 fue de 60 meses (RIQ: 43,2 - 87,6). En este intervalo, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en el grupo sin linfadenectomía axilar fue del 84,4 % (IC 95 %: 80,7 – 88,1), frente al 87,8 % (IC 95 %: 84,4 - 91,2) del grupo con linfadenectomía axilar. El HR obtenido fue de 0,78 (IC 95 %: 0,55 – 1,11), favorable a la no realización de linfadenectomía axilar, y que quedó por debajo del límite de no inferioridad fijado en un HR de 1,25.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia global a los cinco años, que fue del 97,5 % (IC 95 %: 95,8 – 99,1) en el grupo sin linfadenectomía axilar frente al 97,6 % (IC 95 %: 95,8 - 99,1) del grupo con linfadenectomía axilar.

Los resultados del estudio IBCSG 23–01 fueron también objeto de actualización en el año 2018 [42] con resultados que corroboraron los previos tras una mediana de seguimiento de 116,4 meses (RIQ: 93,6 - 152,4). La supervivencia libre de enfermedad a 10 años en el grupo sin linfadenectomía axilar fue del 76,8 % (IC 95 %: 72,5 – 81), frente al 74,9 % (IC 95 %: 70,5 - 79,3) del grupo con linfadenectomía axilar, mientras que la supervivencia global a los 10 años fue de del 90,8 % (IC 95 %: 87,9 – 93,8), frente al 88,2 % (IC 95 %: 84,8 - 91,6), respectivamente.

En España, el artículo de Sola *et al.* [50] llegó a conclusiones similares a las del estudio IBCSG 23–01, que fueron publicadas en 2013. Se incluyeron 247 pacientes con carcinoma invasivo de mama de < 3,5 cm, axila clínicamente negativa y micrometástasis (< 2 mm; pN1mi) en el ganglio centinela. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir seguimiento clínico o linfadenectomía axilar completa, incluyendo a 119 pacientes en el grupo de seguimiento y 108 en el grupo de linfadenectomía axilar. Con un seguimiento de 62 meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recidiva local, que fue del 2,5 % (3/119) en el grupo de seguimiento y del 1 % (1/108) en el grupo de la linfadenectomía. No hubo tampoco diferencias en la supervivencia, por lo que los autores concluyeron que la BSGC es una técnica que consigue un control adecuado en el cáncer de mama precoz con micrometástasis axilar.

## Biopsia selectiva del ganglio centinela tras neoadyuvancia

La cirugía radioguiada juega también un papel relevante en la BSGC en pacientes con adenopatías clínicamente detectables al diagnóstico y tratadas con neoadyuvancia, ya que la técnica está recomendada en pacientes seleccionadas que alcancen una respuesta patológica completa [18, 24–26, 29]. Esta situación sucede en el 37 % de las pacientes con tratamiento neoadyuvante [51].

El problema con la BSGC tras la neoadyuvancia es que la detección inadecuada de los ganglios axilares afectos puede provocar una tasa de falsos negativos de la técnica superior a la del ganglio centinela convencional [51], como demostró el estudio ACOSOG Z1071 de Boughey *et al.* en 2013 [30]. Incluyeron a pacientes con carcinoma de mama invasivo y adenopatías axilares clínicamente detectables, móviles (cN1) o fijas (cN2), con confirmación histológica previa al tratamiento neoadyuvante. Realizaron inicialmente la BSGC mediante coloide marcado con [<sup>99m</sup>Tc], colorante azul, o la combinación de ambos para después proceder a la linfadenectomía axilar completa. La tasa de falsos negativos encontrada en pacientes con cN1 al diagnóstico y dos ganglios examinados fue del 12,6 % (IC 90 %: 9,85 - 16,05). Además, la tasa de falsos negativos podía ser superior en caso de haber realizado la BSGC solo con un trazador (20,3 %) frente al uso de ambos (10,8 %), o con la extirpación de un solo ganglio centinela (18 %) frente a la extirpación de dos (10 %) o tres ganglios (7 %).

La tasa global de falsos negativos en la BSGC tras neoadyuvancia fue del 17 % (IC 95 %: 14 - 20) en la revisión sistemática realizada por Simons *et al.* [51], que incluyó los resultados de estudios prospectivos y retrospectivos. No se encontraron diferencias en el uso de un solo trazador (tasa de falsos negativos: 13 %) frente al uso de doble trazador (16 %). La tasa de falsos negativos sí que aumentaba en caso de extirpación de menos de tres ganglios (22 %) frente a la extirpación de tres o más ganglios (8 %).

Las estrategias puestas en marcha para reducir la tasa de falsos negativos han pasado por el marcaje de los ganglios afectos previamente al tratamiento neoadyuvante. Para ello se han empleado clips [31, 52], clips y marcaje preoperatorio con semillas de <sup>125</sup>I [52] o directamente semillas de <sup>125</sup>I [53]:

- En la actualización del estudio ACOSOG Z1071 de Boughey *et al.* en 2016 [31] se analizaron las pacientes del estudio previamente presentado a las que se les había colocado un clip en la biopsia diagnóstica del ganglio metastásico previo al tratamiento. Se analizaron 170 pacientes con metástasis ganglionares axilares móviles al diagnóstico (cN1) y extirpación de al menos dos ganglios y los siguientes resultados:
  - Si el clip se encontraba en la pieza de la BSGC (107/170; 75,9 %) la tasa de falsos negativos fue del 6,8 % (IC 95 %: 1,9 - 16,5).
  - En los casos en los que no se encontró el clip (29/170; 75,9 %) la tasa de falsos negativos fue del 14,3 %.
  - Si el clip solo se encontraba en la pieza de la linfadenectomía (34/170; 75,9 %) la tasa de falsos negativos fue del 19 % (IC 95 %: 5,4 - 41,9).

De este modo, los autores concluyeron de forma favorable a la colocación del clip para reducir la tasa de falsos negativos.

- En el estudio de Caudle *et al.* [52] se incluyeron 208 pacientes con axila clínicamente positiva al diagnóstico, biopsia del ganglio metastásico y clipaje del mismo, y posterior tratamiento con neoadyuvancia. En todos los casos analizados se realizó BSGC con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sulfuro coloidal y/o colorante azul seguido de linfadenectomía. En 85 de ellas se realizó además una disección axilar dirigida, de modo que se colocó una semilla de <sup>125</sup>I en el ganglio previamente clipado para su localización intraoperatoria. En los resultados encontraron una tasa de falsos negativos para la BSGC con análisis del ganglio clipado del 1,4 % (IC 95 %: 0,03 - 7,3) y una tasa de falsos negativos para la BSGC con disección axilar dirigida con semilla de <sup>125</sup>I del 2 % (IC 95 %: 0,05 - 10,7).
- En el estudio de Koolen *et al.* [53] se incluyó una cohorte de pacientes con carcinoma invasivo de mama > 3 cm y presencia de adenopatías axilares al diagnóstico, confirmadas por biopsia, y sobre las que se colocó una semilla de <sup>125</sup>I. La estadificación previa al tratamiento incluyó la realización de un PET-TC con [<sup>18</sup>F]FDG para analizar el número de ganglios con actividad metabólica en la axila. Tras el tratamiento neoadyuvante se procedió a la cirugía, en la que se extirpó el ganglio marcado con la semilla de <sup>125</sup>I y se realizó en todos los casos linfadenectomía axilar. La semilla de <sup>125</sup>I se retiró tras una mediana de 18 semanas (rango: 9 - 31), mostrando una actividad radioactiva entre 0,2 y 2,1 MBq. La tasa global de falsos negativos con el análisis del

ganglio marcado con  $^{125}\text{I}$  fue del 5,4 % (5/93). Desglosando los datos, en las pacientes con entre uno y tres ganglios positivos en el [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET-TC, la tasa de falsos negativos fue del 5,1 % (3/59); mientras que con cuatro o más ganglios positivos, la tasa de falsos negativos fue del 5,9 % (2/34).

### **Biopsia selectiva del ganglio centinela en situaciones especiales**

Existen dos subgrupos de pacientes en los que existe escasa evidencia sobre la BSGC: mujeres embarazadas y hombres. La BSGC durante el embarazo está aceptada en las guías de práctica clínica de la NCCN [18], no así en las de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [25, 26] por considerar insuficiente la evidencia disponible. En este contexto, no se recomienda el uso de colorante para la BSGC por el riesgo de reacciones alérgicas graves [19], siendo la BSGC radioguiada la técnica preferida. El estudio dosimétrico más relevante en este sentido es el descrito por Gentilini *et al.* [54], que analizó las dosis de radiación en 26 mujeres no embarazadas tras la realización de una linfogammagrafía axilar con 12,1 MBq (0,33 mCi) de [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-nanocoloide. La dosis media absorbida máxima se situó en 9,7 mGy medidos en el lugar de inyección de la mama, mientras que la dosis media absorbida medida en el abdomen fue inferior al umbral de detección de 10  $\mu\text{Gy}$  en el 88,5 % (23/26) de las pacientes. En las tres pacientes restantes la dosis absorbida fue entre: 40 y 320  $\mu\text{Gy}$  en epigastrio, 120 y 250  $\mu\text{Gy}$  en la región umbilical y 30 y 40  $\mu\text{Gy}$  en hipogastrio. Todos los valores se situaron por debajo del umbral de 50 mGy a partir del cual puede haber efectos deletéreos sobre el feto [55] por lo que los autores consideraron segura la realización de la linfogammagrafía y de la BSGC.

La serie de casos más extensa publicada sobre la BSGC en pacientes embarazadas es la publicada por Han *et al.* [56]. Se trata de un análisis retrospectivo multicéntrico, que analizó 145 pacientes con axila clínicamente negativa, a las que se les realizó BSGC con: 10 - 12 MBq de [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-nanocoloide (96/145; 66,2 %), colorante azul (14/145; 9,7 %) o doble trazador (15/145; 10,3 %). Se pudo localizar el ganglio centinela en todas las pacientes salvo una (144/145; 99,3 %). La tasa de positividad del ganglio centinela fue del 29,7 % (43/145) y de ellas, 34 recibieron linfadenectomía. Con una mediana de seguimiento de 48 meses, hubo un caso de recidiva axilar (1/145; 0,69 %). Finalmente, no se encontraron eventos adversos gestacionales atribuibles a la BSGC. Dados los resultados obtenidos, considerados comparables a los de mujeres no gestantes, los autores fallaron favorablemente a la realización de la BSGC durante el embarazo. En otras series publicadas, el único defecto de nacimiento descrito fue

un caso de labio leporino [57], atribuido no obstante a otros factores de riesgo: tabaquismo y consumo de metadona. De este modo, aunque la evidencia disponible es escasa, parece segura la realización de la BSGC empleando [<sup>99m</sup>Tc] como radionúclido durante el embarazo.

Por otra parte, el cáncer de mama en hombres es una entidad clínica poco frecuente [24] y supone un 0,4 % de los diagnósticos de cáncer de mama totales [58]. Dada su escasa incidencia, existen pocos estudios que hayan analizado el tratamiento óptimo en hombres y la mayor parte del manejo proviene de los estudios realizados en mujeres [18]. Solo un 3,8 % de los pacientes se diagnostican en forma de enfermedad metastásica [59] mientras que la mayor parte de los casos corresponden a estadios precoces: con lesiones de menos de 2 cm (T1) en el 48,5 % de los casos y con ganglios clínicamente negativos (N0) en el 56,2 % de los casos [59]. En los pacientes con axila clínicamente negativa se recomienda la realización de BSGC [18]. Dicha recomendación se basa en los hallazgos de numerosos estudios observacionales de pequeño tamaño, entre los que se citan los siguientes:

- Flynn *et al.* [60] describieron en 2008 una de las series más extensas de varones con BSGC. Analizaron 78 pacientes a los que se les realizó BSGC con doble trazador: [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sulfuro coloidal y azul de isosulfán. La BSGC fue exitosa en el 97 % (76/78) de los pacientes, en idéntica proporción a la BSGC de mujeres en el mismo periodo. La positividad del ganglio centinela fue superior en hombres, con un 49 % (37/78) de ganglios positivos frente a un 31 % (2216/7048) de mujeres.
- El grupo de Martin-Marcuartu *et al.* [61] describió los resultados de la BSGC en hombres en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla, España) entre 2008 y 2016. Analizaron 15 pacientes con BSGC con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-nanocoloide en inyección peritumoral, localizando preoperatoriamente el ganglio mediante linfogammagrafía y tomografía computarizada de emisión monofotónica-tomografía computarizada (SPECT-TC) para los casos inconcluyentes con gammagrafía. Localizaron el ganglio centinela en todos los casos (100 %), siendo el resultado: negativo, en el 40 % (6/15); micrometástasis, en el 20 % (3/15); y positivo en el 40 % (6/15).

## 5.2. Localización radioguiada de la lesión oculta (ROLL) en cirugía mamaria

El establecimiento de los programas de cribado en el cáncer de mama ha conllevado un aumento del diagnóstico de casos precoces, de modo que el 40 % de los nuevos casos diagnosticados corresponden a tumores de menos de 1 cm y carcinomas *in situ* [62]. La técnica clásica para la localización intraoperatoria de estas lesiones no palpables es la biopsia guiada por arpón que se coloca en la lesión dirigido mediante mamografía estereotáxica [63] o por ecografía. El arpón va seguido de un hilo que llega hasta la superficie cutánea. No obstante, esta técnica presenta múltiples desventajas, ya que el arpón puede migrar tras su colocación, el hilo puede ser seccionado de forma inadvertida [64] o la afectación de los márgenes de resección puede obligar a una nueva intervención posterior [65]. La técnica de localización radioguiada de la lesión oculta (ROLL) fue la primera técnica de cirugía radioguiada sobre la lesión mamaria, lo que permite evitar estas complicaciones [19]. Sin embargo, requiere la inyección del radiofármaco el mismo día de la intervención quirúrgica y existe posibilidad de difusión del radiofármaco en el tejido [66].

### Técnica

La técnica ROLL fue descrita por Luini *et al.* en 1998 [19]. Consiste en la inyección de entre 15 y 25 MBq de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-albúmina sérica humana con una aguja de 22G directamente en la lesión de interés, comprobando posteriormente mediante gammagrafía la localización de la misma, marcándola sobre la superficie cutánea [70]. Posteriormente, en quirófano, la lesión mamaria localiza mediante una sonda gamma portátil. La ventaja que ofrece la técnica ROLL es que la localización de la lesión se mantiene inamovible durante toda la cirugía, permitiendo identificarla en todas las direcciones del espacio independientemente del lugar de inyección inicial [67].

### ROLL vs. biopsia guiada por arpón

Existen numerosos ensayos clínicos aleatorizados comparando la técnica ROLL con la biopsia guiada por arpón, cada uno de ellos indicando diversas ventajas de la técnica, y son los siguientes:

- El primer ensayo clínico randomizado fue publicado por Rampaul *et al.* [68] en 2004. En él, se analizaron 48 pacientes con extirpación de lesiones mamarias mediante ROLL y 47 pacientes intervenidas mediante biopsia guiada por arpón. No encontraron diferencias en la tasa de procedimientos exitosos, que fue del 95,8 % (46/48) en el

grupo de ROLL frente al 93,6 % (44/47) en el grupo del arpón. Las ventajas del ROLL fueron una menor dificultad en la localización de la lesión, una disminución de la dificultad de la intervención percibida por el cirujano, y un descenso en el dolor percibido por las pacientes. Otros aspectos, como el tiempo quirúrgico, el peso de la pieza quirúrgica o la tasa de reescisión intraoperatoria por margen afecto (39,1 % en ROLL frente a 27,7 % en el arpón) fueron similares entre los grupos.

- En 2008, Medina-Franco *et al.* [69] incluyeron a 50 pacientes en cada grupo para comparar la cirugía ROLL frente a la biopsia por arpón. Se consiguió la localización de la lesión en todos los casos y la tasa de margen afecto en los casos oncológicos fue más baja en el grupo ROLL (1/8; 12,5 %) que en la biopsia por arpón (3/8; 37,5 %). El tiempo requerido para el marcaje de la lesión fue inferior en el grupo ROLL, mientras que los tiempos quirúrgicos y la estancia hospitalaria fueron similares en ambos grupos. Finalmente, el resultado cosmético fue considerado excelente en una mayor proporción de pacientes del grupo ROLL.
- Moreno *et al.* [70] publicaron en 2008 los resultados analizando a 61 pacientes con biopsias mamarias con intención diagnóstica mediante ROLL frente a 59 pacientes con intervención guiada por arpón. Localizaron la lesión en todos los casos con ambos métodos, obteniendo una tasa de márgenes afectados del 6,6 % (4/61) en el ROLL frente a 13,6 % (8/59) en la biopsia con arpón, con un menor tamaño de la pieza quirúrgica en el ROLL. Los tiempos quirúrgicos fueron similares pero la estancia hospitalaria fue más corta en el grupo ROLL, ya que se realizó la intervención bajo anestesia local. Finalmente, las pacientes expresaron un menor dolor postoperatorio y mejor resultado estético con la biopsia por ROLL.
- Mariscal Martínez *et al.* [71], del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, publicaron su estudio en 2009. Se incluyeron 66 pacientes intervenidas mediante ROLL, que se compararon con 68 pacientes con cirugía guiada con arpón. Se consiguió la extirpación de la lesión de interés en todas las pacientes, sin diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de margen afecto (10,6 % en la cirugía ROLL y 17,6 % en la resección con arpón). En este estudio, la única ventaja observada en la cirugía ROLL fue una reducción en el tiempo requerido para el marcaje de la lesión.

- En 2011 se publicó el ensayo de Ocal *et al.* [72] en el que se analizaron 56 pacientes con cirugía ROLL y 52 pacientes con cirugía guiada por arpón. Se consiguió la localización del 100 % de las lesiones del grupo ROLL, y el 98 % (51/52) de las lesiones con escisión por arpón. La cirugía ROLL consiguió reducir el tiempo para la localización de la lesión y el tiempo quirúrgico y el peso de la pieza quirúrgica extirpada fue también menor en este grupo. Destaca en este artículo la notable diferencia en relación al margen afecto de las lesiones malignas, que fue del 9 % (1/12) en el grupo ROLL y del 43 % (6/14) en el grupo de la cirugía guiada por arpón.
- El estudio de Postma *et al.* [73] incluyó pacientes con carcinoma de mama no palpable, confirmado por biopsia, que fueron aleatorizadas a la escisión mediante ROLL o mediante arpón. Se analizaron 162 pacientes intervenidas por ROLL y 152 pacientes con cirugía con arpón. La duración del marcaje de la lesión y del acto quirúrgico fueron similares en ambos grupos. La tasa de margen afecto no mostró diferencias significativas, siendo del 14 % (22/162) en el grupo de la cirugía ROLL y del 12 % (18/152) en el grupo de la cirugía guiada por arpón. Tampoco hubo diferencias en el análisis de la necesidad de reintervención, que fue del 12 % (19/162) en el grupo de la cirugía ROLL y del 15 % (15/152) en el grupo de la cirugía guiada por arpón. Sí que se observaron diferencias en el tamaño de la pieza quirúrgica, que fue superior en la cirugía ROLL tanto en volumen de la pieza como en su diámetro máximo. Finalmente, no hubo diferencias en el resultado percibido por las pacientes, ni en términos estéticos, de satisfacción con el tamaño mamario ni diferencias en dolor.

En paralelo al estudio previo y sobre la misma muestra de pacientes, se realizó también una evaluación de coste-efectividad de la cirugía ROLL [74]. Con un seguimiento más prolongado de las complicaciones postquirúrgicas no observaron diferencias entre los grupos en relación a la aparición de hematoma, seroma o infección, aunque destacaron en el grupo ROLL la proporción de pacientes que requirieron drenaje de seroma (15 % vs. 9 %) o tratamiento antibiótico por infección de la herida quirúrgica (16 % vs. 9 %). Finalmente, en relación a la calidad de vida percibida por el paciente, concluyeron que no hubo diferencias entre los grupos en los efectos de ambas intervenciones en los años de vida ajustados por calidad, y que el coste de ambos procedimientos había sido similar.

- Duarte *et al.* [75] publicaron en 2016 su estudio sobre la cirugía ROLL frente a la biopsia con arpón. Analizaron 64 pacientes con cirugía ROLL, que compararon con 65 pacientes sometidas a cirugía con arpón. Consiguieron localizar todos los casos mediante biopsia guiada por arpón, mientras que hubo dificultades con la técnica ROLL en dos pacientes (2/64; 3,1 %), que tuvieron que recibir también biopsia guiada por arpón. Aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos, la tasa de margen afecto fue elevada, del 59,7 % (38/64) en la técnica ROLL y del 60 % (39/65) en la cirugía con arpón, y requirieron una nueva intervención el 18,8 % (12/64) de las pacientes con cirugía ROLL y el 24,6 % (16/65) de las pacientes con cirugía con arpón. Finalmente, no hubo diferencias en relación al tamaño de la pieza quirúrgica, en las complicaciones quirúrgicas, ni en la satisfacción expresada por cirujano y pacientes.
- En 2016 se publicó el estudio de Alikhassi *et al.* [76] en el que se analizaron 30 pacientes en cada uno de los grupos, intervenidas mediante cirugía ROLL y cirugía con arpón, todas ellas con biopsia previa benigna. Se consiguió en todos los casos la localización de la lesión con márgenes libres, y sin requerirse ninguna nueva reintervención. La duración del marcaje de la lesión fue menor en el grupo ROLL, sin observarse posteriormente diferencias en relación al tiempo quirúrgico. Tanto los radiólogos como los cirujanos consideraron que había sido más sencilla la intervención mediante la técnica ROLL.
- Kanat *et al.* [77] publicaron sus resultados del análisis aleatorizado de 25 pacientes intervenidas mediante cirugía ROLL y 11 pacientes sometidas a biopsia guiada por arpón. Consiguieron localizar todos los casos de biopsia por arpón (11/11; 100 %) y el 95,8 % (24/25) de los casos de cirugía ROLL, con un porcentaje de margen afecto en las lesiones malignas del 42,9 % (3/7) en la biopsia por arpón y del 33,3 % (3/9) en la cirugía ROLL. La ventaja que encontraron en la cirugía ROLL fue una disminución del dolor percibido por la paciente durante el marcaje de la lesión. No hubo otras diferencias estadísticamente significativas en el tamaño de la pieza, tiempo quirúrgico, duración de la estancia hospitalaria, complicaciones o resultado estético de la cirugía.

Los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta 2012 [68–73] comparando la cirugía radioguiada mediante técnica ROLL con la cirugía guiada con arpón fueron objeto de una revisión sistemática Cochrane en 2015 [78]. Los autores encontraron que la cirugía ROLL presentaba mejores resultados para la localización de la lesión (riesgo relativo [RR]: 0,60 [IC 95 %: 0,16 - 2,28]), resultados similares para la extirpación de la lesión (RR: 1

[IC 95 %: 0,99 - 1,01]), menor escisión con margen afecto (RR: 0,74 [IC 95 %: 0,42 - 2,28]), y menor necesidad de reintervención (RR: 0,51 [IC 95 %: 0,21 - 1,23]). Por otra parte, la cirugía ROLL presentó una mayor incidencia de complicaciones que la cirugía guiada por arpón (RR: 1,18 [IC 95 %: 0,71 - 1,98]). Sin embargo, ninguno de los intervalos de confianza expuestos mostró que las diferencias halladas fueran estadísticamente significativas, por lo que los autores concluyeron que los resultados de la cirugía ROLL eran comparables a los de la cirugía guiada por arpón.

En la revisión sistemática publicada por Moreira *et al.* [67] en 2020, además de los ensayos clínicos randomizados previamente expuestos se incluyeron también estudios observacionales, tanto prospectivos como retrospectivos. En esta revisión, la cirugía mediante técnica ROLL requirió menos tiempo para la localización de la lesión por parte del radiólogo (diferencia de medias: 10,77 min [IC 95 %: 14,53 - 7,01]) y menor tiempo quirúrgico (diferencia de medias: 3,05 min [IC 95 %: 5,24 - 0,86]), aunque la relevancia clínica en esta última variable es dudosa. La cirugía mediante técnica ROLL mostró mejores resultados que la cirugía guiada por arpón para la extirpación de la lesión con márgenes libres (RR: 0,72 [IC 95 %: 0,57 - 0,91]), con menor necesidad de reintervención (RR: 0,70 [IC 95 %: 0,56 - 0,88]). La incidencia de complicaciones postquirúrgicas fue menor en la cirugía ROLL (RR: 0,68 [IC 95 %: 0,34 - 1,33]), aunque estas diferencias no fueron significativas. En este estudio, se indicó la posible existencia de un sesgo de publicación favoreciendo a los estudios de cirugía ROLL, que era más notable en las publicaciones que referían la afectación de márgenes y las complicaciones postquirúrgicas. No obstante, los autores fallaron de forma favorable a la cirugía ROLL, considerándola superior a la cirugía guiada por arpón.

## **Resultados oncológicos**

Los resultados oncológicos de la cirugía guiada por ROLL no fueron objeto de análisis en ninguno de los ensayos clínicos previamente expuestos, por lo que la evidencia disponible proviene de estudios observacionales. La serie más extensa descrita es la de Veronesi *et al.* [79] que describe los resultados de la técnica sobre la muestra de pacientes intervenida en el Instituto Europeo de Oncología de Milán, Italia, lugar de descripción inicial de la técnica [19]. Analizaron 1 258 casos de carcinoma de mama infiltrante intervenidos entre los años 2000 y 2006, que recibieron cirugía conservadora de la mama, BSGC y linfadenectomía axilar en caso de ganglio centinela positivo (20,7 %), radioterapia de la mama y tratamiento sistémico según la biología tumoral. Con un seguimiento medio de 60 meses, la tasa de recidiva local fue del 1,5 % (19/1258), la tasa de recidiva axilar fue del 1 % (12/1258), la recidiva metastásica fue del

1,6 % (20/1258) y la supervivencia a los 5 años fue del 98,6 %. Según los autores, estos buenos resultados de la técnica se explicaron en parte por la biología tumoral favorable en las lesiones extirpadas: con un elevado porcentaje de pacientes con lesiones de baja proliferación (Ki-67 < 20 %: 68,9 %), elevada expresión de receptores hormonales (expresión de receptores de estrógenos en 92,3 %) y escasa expresión de HER2/neu (8,7 %).

Ramesh *et al.* [80] mostró resultados similares, aunque con un seguimiento más corto. Analizó 151 pacientes con cáncer de mama invasivo no palpable intervenidas mediante técnica ROLL entre los años 2002 y 2006. En esta serie, un 11,9 % (18/151) de las pacientes presentaron afectación del margen y fueron reintervenidas todas ellas salvo dos (16/151; 10,5 %). El seguimiento tuvo una mediana de 33 meses (RIQ: 22 - 44). En este periodo se observaron la tasa de recidiva local fue del 1,98 % (3/151) y la tasa de recidiva metastásica del 3,3 % (5/151). Con ello, los autores concluyeron que las tasas de recidiva con la cirugía ROLL eran similares a las de la cirugía convencional, recomendando su uso.

### **5.3. Localización mediante semilla radioactiva (RSL) en cirugía mamaria**

La localización de lesiones de mama no palpables se puede realizar por la técnica de localización mediante semilla radioactiva, que también evita los inconvenientes de la localización guiada por arpón.

#### **Técnica**

La técnica fue descrita en 2001 por Gray *et al.* [5], y consiste en la colocación de una semilla de <sup>125</sup>I en la lesión mamaria de interés mediante punción percutánea con aguja de 18G, guiado por mamografía o por ecografía. La semilla, que es de pequeño tamaño (4,5 x 0,8 mm), emite radiación gamma a 27 KeV de forma continua, por lo que puede ser localizada durante la cirugía con una sonda gamma portátil, guiando en la escisión de la lesión. Las ventajas con respecto a la técnica ROLL es que puede realizarse en los días previos a la intervención quirúrgica, no necesariamente el mismo día de la cirugía, no hay posibilidad de difusión del radionúclido en el tejido, y la semilla es visible mediante técnicas de imagen convencionales [66] (Figura 10).

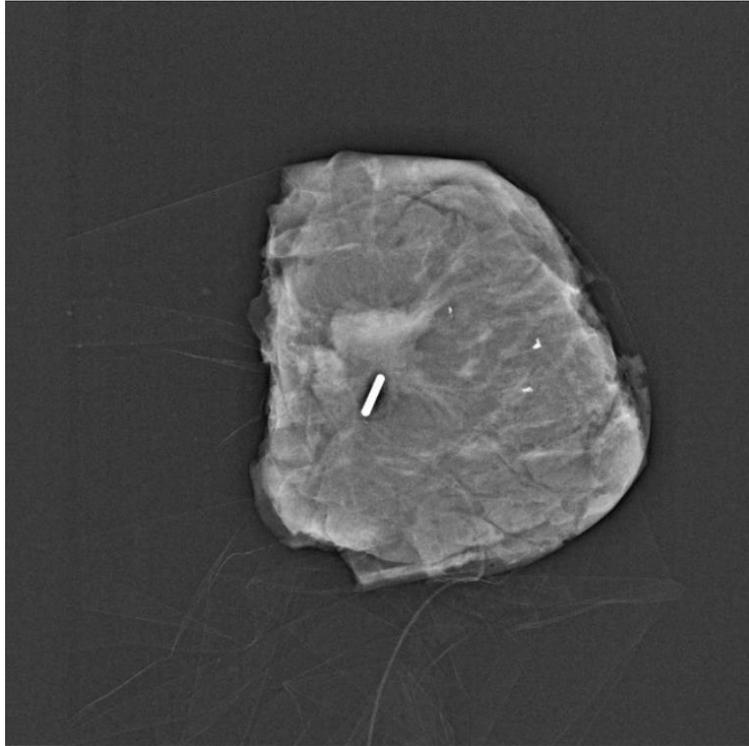


Figura 10. Pieza quirúrgica de tumorectomía marcada con semilla de <sup>125</sup>I

### **RSL vs. biopsia guiada por arpón**

El primer ensayo clínico publicado sobre la técnica fue el estudio ya descrito previamente de Gray *et al.* [5]. Incluyó 97 pacientes con lesiones sospechosas que requerían biopsia o carcinomas de mama confirmados por biopsia e indicación de tumorectomía, aleatorizadas para RSL o escisión guiada por arpón. Analizó 51 pacientes con RSL y 46 pacientes con biopsia guiada por arpón, consiguiendo la localización de todas las lesiones en ambos grupos, con diferencias significativas en la tasa de márgenes afectados, que fue del 26 % (13/51) en la RSL y del 57 % (26/46) en la escisión guiada por arpón. En este estudio no se encontraron diferencias en los tiempos para la colocación de la semilla o el arpón, ni en el tiempo quirúrgico, ni en la dificultad del procedimiento percibida por pacientes, radiólogos ni cirujanos.

Tras este estudio, los ensayos clínicos aleatorizados evaluando la técnica de RSL publicados han sido los siguientes:

- El artículo de Lovrics *et al.* [81] incluyó a pacientes con CDIS y carcinoma de mama infiltrante confirmados por biopsia, analizando 152 pacientes con extirpación de la lesión mediante RSL y 153 pacientes con escisión guiada por arpón. Consiguieron la extirpación de la lesión de interés en todos los casos, aunque hubo problemas en la

colocación de la semilla de <sup>125</sup>I en las fases iniciales del estudio por dificultad en la liberación de la semilla (3/167 pacientes randomizados; 1,8 %), y desplazamiento de la semilla (2/167 pacientes randomizados; 1,2 %). No hubo diferencias en la proporción de margen afecto entre la técnica de RSL (16/152; 10,5 %) y la cirugía guiada por arpón (18/153; 11,8 %), ni en el peso o volumen de la pieza, ni en la necesidad de reintervención posterior (11,2 % frente a 13,1 %, respectivamente). El tiempo para la localización radiológica fue similar, mientras que hubo una reducción estadísticamente significativa en el tiempo quirúrgico en el grupo de la RSL (diferencia de medias: 2,8 min). Finalmente, no hubo diferencias significativas en las complicaciones al mes de la intervención (hematoma, infección de herida quirúrgica), que fue del 12,1 % (15/152) en el grupo de RSL y del 7,8 % (12/18) en el grupo de la cirugía guiada por arpón.

Dentro de la población de este estudio [81] se evaluó el resultado estético de la intervención guiada por semilla o por arpón [82]. Se analizaron 35 pacientes con escisión mediante RSL y 38 pacientes con escisión guiada por arpón, sin encontrarse diferencias en el porcentaje de pacientes que refirieron un resultado estético bueno o excelente en el grupo de RSL (25/31; 81 %) frente al grupo de biopsia por arpón (25/33; 76 %). No hubo tampoco diferencias significativas entre los grupos en relación al tamaño percibido de la mama, a la localización del complejo areola-pezones, ni a la forma de la mama o del complejo areola-pezones. Estos resultados similares se mantuvieron en la evaluación a los tres años de la intervención.

En 2017 se publicó una actualización del estudio de Lovrics *et al.* [81] mostrando los resultados oncológicos tras 5 años de seguimiento [83] que completaron 146 pacientes del grupo RSL y 152 pacientes del grupo de escisión con arpón. Al analizar la suma de la cirugía inicial y de las pacientes que habían requerido reintervención observaron que la cirugía final había sido conservadora de la mama en el 93 % de las pacientes y mastectomía en el 7 % restante, con idénticos porcentajes en ambos grupos. Con ello, los márgenes habían resultado finalmente afectados en el 0,7 % (1/146) de las pacientes con cirugía RSL y en el 1,3 % (2/152) de las pacientes con cirugía con arpón, sin diferencias entre los grupos. Con una mediana de seguimiento de 65 meses no hubo diferencias significativas entre los grupos en recidiva locorregional, metastásica, ni en la supervivencia global. La recurrencia local en el grupo de la técnica RSL fue del 1 % (2/146) y en la cirugía con arpón fue del

4 % (6/146), mientras que la recidiva regional fue del 0 % y del 1 %, respectivamente. Un 1 % de las pacientes presentaron recidiva metastásica en ambos grupos. Al finalizar el seguimiento, el 97 % (141/146) de las pacientes del grupo RSL y el 93 % (142/152) del grupo de cirugía por arpón permanecían vivas.

- Bloomquist *et al.* [84] publicaron en 2016 sus resultados comparando 70 pacientes a los que se les realizó escisión guiada por RSL y 55 pacientes con escisión guiada por arpón. Todas las pacientes tenían biopsia confirmativa de CDIS o carcinoma de mama infiltrante y eran candidatas a cirugía conservadora de la mama. Consiguieron la extirpación de todas las lesiones, aunque hubo problemas con la técnica de localización en ambos grupos: RSL (11/72; 15,3 %) y arpón (7/59; 15,3 %). Todas las incidencias con el arpón fueron por su desplazamiento durante la cirugía, mientras que las complicaciones por la semilla fueron: mala colocación inicial de la semilla (3 lesiones), desplazamiento de la semilla (6 casos) y ausencia de extirpación de la semilla en la primera pieza quirúrgica enviada (2 casos). No hubo diferencias significativas en el volumen de la pieza quirúrgica extirpada, ni en la presencia de márgenes afectados por tumor, que fue del 19,4 % (14/72) en la extirpación guiada por RSL y del 15,3 % (9/59) en la biopsia por arpón. Las ventajas a favor de la cirugía mediante RSL fueron un menor dolor durante la localización de la lesión y una valoración global del procedimiento más favorable en este grupo.
- En el estudio de Langhans *et al.* [85] se analizaron 413 lesiones de 409 pacientes randomizados, de las que 207 fueron aleatorizadas a cirugía con RSL y 206 a cirugía con arpón. Se consiguió la localización óptima de la semilla en el 95,4 % (186/195) de los casos, y la localización óptima del arpón en el 88,7 % (173/195). En las pacientes finalmente analizadas, no se observaron diferencias en las tasas de reescisión intraoperatoria (50,8 % en la RSL y 53,9 % en el arpón) ni en la proporción de margen afecto final, que fue del 11,8 % (23/195) en la RSL y del 13,3 % (26/195) en la escisión guiada por arpón. Otros parámetros, como el tiempo quirúrgico, el peso de la pieza quirúrgica o la percepción de dolor por parte del paciente tampoco mostraron diferencias significativas. Finalmente, la proporción de complicaciones postquirúrgicas entre los grupos fue similar, siendo lo más frecuente la infección de herida quirúrgica (3,1 % en ambos). Los autores concluyeron en favor de la técnica RSL por la ventaja que suponía poder localizar la lesión en los días previos a la cirugía, sin que ello supusiera un empeoramiento en la proporción de márgenes afectados.

- Ong *et al.* [86] publicaron en 2017 su estudio analizando el impacto de la técnica de localizaciones sobre el estrés y el disconfort percibidas por las pacientes. Analizaron 109 pacientes con 110 lesiones en cada uno de los grupos: cirugía RSL y cirugía guiada por arpón. Las pacientes con colocación de arpón presentaron puntuaciones más altas en los cuestionarios de estrés (*Odds Ratio* [OR]: 2,07) y de disconfort (OR: 1,94) que las pacientes sometidas a localización mediante semilla de <sup>125</sup>I, con una diferencia estadísticamente significativa. El principal factor que contribuía al aumento del estrés y el disconfort era la necesidad de colocación de más de un dispositivo de localización, mientras que la edad avanzada era un factor protector que reducía estas sensaciones. De este modo, los autores indicaron su preferencia hacia la técnica RSL, por su menor impacto sobre las pacientes.
- En 2021 publicó sus resultados Taylor *et al.* [87]. Analizaron 327 pacientes con 333 lesiones en 330 mamas a las que se les realizó cirugía guiada con semilla de <sup>125</sup>I, y 332 pacientes con 340 lesiones en 334 mamas extirpadas con arpón. No se consiguió la localización óptima de la semilla de <sup>125</sup>I en el 2,7 % (9/333) de las lesiones, y en el 3,8 % (13/340) de las lesiones localizadas por arpón. Estos casos se resolvieron con la colocación de un nuevo arpón, consiguiéndose posteriormente la resección de todas las lesiones marcadas en ambos grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de margen afecto entre el grupo de RSL (5,5 %) y la localización guiada por arpón (7,8 %), mientras que sí que hubo una reducción significativa en las tasas de reescisión, que fueron del 13,9 % en el grupo de RSL frente a 18,9 % en el grupo de la resección guiada por arpón. No hubo diferencias en la dificultad percibida por los radiólogos para la localización de la lesión con ninguno de los dos dispositivos, mientras que para los cirujanos la localización fue más sencilla con la semilla de <sup>125</sup>I. Por ello, los autores concluyeron a favor de la cirugía RSL por su menor proporción de margen afecto.

La revisión sistemática de Moreira *et al.* [67] recogió los ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales publicados hasta 2020 para analizar las diferencias entre la cirugía guiada por RSL y por arpón. No se observaron diferencias en los tiempos requeridos para la localización radiológica de la lesión ni en el tiempo quirúrgico. El riesgo relativo de presentar un margen afecto fue menor en la cirugía radioguiada con semilla de <sup>125</sup>I que en la cirugía con arpón (RR: 0,84 [IC 95 %: 0,71 - 0,99]). También fue menor la necesidad de reintervención en el grupo de la cirugía RSL (RR: 0,73 [IC 95 %: 0,60 - 0,89]), mientras que la proporción de

complicaciones fue similar en ambos grupos, sin diferencias significativas (RR: 1,03 [IC 95 %: 0,79 - 1,34]). Cabe destacar que las diferencias halladas dejaban de ser estadísticamente significativas al incluir solamente los ensayos clínicos aleatorizados. A estas mismas conclusiones había llegado Wang *et al.* [88] en su revisión sistemática publicada en 2019, que añadía además que el riesgo de sesgos en los ensayos clínicos aleatorizados era baja y que, a diferencia de en los estudios con ROLL [67], no existía un sesgo de publicación al analizar los estudios en relación a la afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica o la necesidad de reintervención. En este sentido, ninguno de los dos estudios pudo analizar los resultados de Taylor *et al.* [87] publicado en 2021, que indicó que las tasas de reintervención eran inferiores en el grupo de la cirugía RSL con una muestra de pacientes mayor que la de los ensayos clínicos previamente publicados [5, 81, 82, 84, 85].

### **Resultados oncológicos**

En relación a los resultados oncológicos, además de los datos dentro del ensayo clínico aleatorizado de Fung *et al.* [83] existe evidencia de los resultados a corto plazo proveniente de diferentes estudios observacionales, que son los siguientes:

- Theunissen *et al.* [66] comparó las tres técnicas de localización en pacientes con carcinoma de mama in situ e invasivo: cirugía guiada por arpón, ROLL y RSL. Analizó 76 pacientes con cirugía guiada por arpón, 137 pacientes con ROLL y 69 con RSL. Observó una diferencia significativa a favor de la RSL en relación con el porcentaje de pacientes con margen afecto, que fue del 7,2 % (5/69) en este grupo, frente a un 18,2 % (25/137) en el grupo ROLL y un 32,8 % (25/76) en el grupo de la cirugía guiada por arpón. No se observaron diferencias en relación a las tasas de reescisión, que fueron del 7,2 % (5/69) en el grupo de RSL, del 10,9 % (15/137) en el grupo de ROLL y del 17,1 % (13/76) en el grupo de la biopsia guiada por arpón. La mediana de seguimiento fue de 47 meses (RIQ: 29 - 64). En este periodo no se observó ninguna recidiva local en el grupo RSL (0 %), frente a una recidiva del 6,6 % (9/137) en el grupo ROLL y del 2,6 % (2/76) en el grupo de la escisión con arpón.
- Aljohani *et al.* [89] publicaron en 2018 sus resultados con la técnica de RSL frente a la cirugía guiada por arpón. Analizaron 312 pacientes con cirugía mediante RSL y 771 pacientes con cirugía guiada por arpón, con una proporción similar de pacientes con carcinoma de mama invasivo en ambos grupos (83 % vs. 77 %, respectivamente). La proporción de pacientes con margen afecto fue similar en ambos grupos, del

12 % (38/312) en el grupo de RSL y del 14 % (111/771) en el grupo de la cirugía por arpón. Tampoco hubo diferencias significativas en las tasas de reescisión, del 11,6 % (35/312) en el grupo de RSL y del 21 % (162/771) en el grupo de la cirugía por arpón. La mediana de seguimiento fue de 37 meses, sin diferencias significativas en las tasas de recidiva locorregional. La tasa de recidiva local en el grupo de la cirugía guiada con semilla de <sup>125</sup>I fue del 0,3 % (1/312) frente a un 1,4 % (11/771) en el grupo de cirugía por arpón, mientras que la tasa de recidiva regional fue del 1 % (3/312) frente a un 2 % (14/771) en el grupo de cirugía por arpón.

La revisión sistemática de Moreira *et al.* [67] analizó el impacto de la cirugía RSL comparada con el arpón en la recurrencia de la enfermedad, incluyendo los datos de los dos estudios previamente indicados [66, 89] y del ensayo clínico aleatorizado de Fung *et al.* [83]. Indicaron que, aunque la cirugía RSL parecía presentar un menor riesgo de recurrencia que la cirugía guiada por arpón (RR: 0,55; IC 95 %: 0,25 - 1,17), las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

### **RSL vs. ROLL**

Finalmente, existen pocos trabajos que hayan comparado la técnica RSL con la técnica ROLL. Uno de ellos ya ha sido mencionado, y es el estudio de Theunissen *et al.* [66]. Este estudio observacional retrospectivo comparó estas dos técnicas y la escisión guiada por arpón, concluyendo que la mejor técnica era la RSL dado que presentó una menor proporción de pacientes con margen afecto: 7,2 % frente a 18,2 % en el ROLL y 32,8 % en la cirugía por arpón. Los otros dos estudios disponibles son también estudios observacionales retrospectivos, y son los siguientes:

- En el artículo de van der Noordaa *et al.* [90] se incluyeron 128 pacientes con cirugía RSL y 275 pacientes con cirugía ROLL, por CDIS y carcinoma de mama infiltrante no palpable. Se consiguió la localización de todas las lesiones mediante RSL (100 %) mientras que la técnica ROLL falló en el 1 % de las pacientes (3/275). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de margen afecto entre los grupos, que fue del 19,5 % (25/128) en el grupo RSL y del 18,5 % (51/275) en el grupo de la cirugía ROLL. Tampoco se observaron diferencias significativas en el porcentaje de reintervenciones, que fue del 9,4 % (12/128) en el grupo RSL y del 10,2 % (28/275) en el grupo de la cirugía ROLL. Sí que se encontró una diferencia significativa en el peso de la pieza quirúrgica escindida en el CDIS, con una reducción mediana de 7,5

gramos en el grupo de la cirugía RSL, no así en el carcinoma ductal infiltrante. Los autores concluyeron a favor de la técnica RSL por la reducción observada en el peso de la pieza quirúrgica, la posibilidad de comprobación de la semilla y la posibilidad de colocar la semilla en los días previos a la cirugía.

- El estudio de Niinikoski *et al.* [91], publicado en 2019, analizó 426 pacientes con cirugía RSL y 318 pacientes con cirugía ROLL, todas ellas con carcinoma infiltrante de mama. Ninguna de las pacientes recibió neoadyuvancia previa, mientras que para el tratamiento adyuvante sí que recibieron posteriormente radioterapia todos los casos (salvo mastectomía o contraindicación) y se administró quimioterapia y hormonoterapia según indicación. La proporción de pacientes sometida a reescisión por márgenes insuficientes fue similar en ambos grupos, del 6,8 % (29/426) en la técnica RSL y del 4,1 % (13/318) en la técnica ROLL.

En este estudio se pudo evaluar la evolución de 321 pacientes del grupo de cirugía RSL, con una mediana de seguimiento de 64 meses (3 - 73), y 258 pacientes del grupo de cirugía ROLL, con una mediana de seguimiento de 81 meses (8 - 94). En este periodo no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de RSL y ROLL en términos de recidiva local (0,9 % en RSL vs. 2,7 % en ROLL), recidiva regional (0,3 % vs. 0,4 %), supervivencia libre de recurrencia locorregional a los 5 años (99,4 % vs. 98 %), o metástasis a distancia (0,9 % vs. 1,2 %). La supervivencia global al final del seguimiento tampoco presentó diferencias entre los grupos, siendo del 97,5 % (313/321) en la cirugía RSL y del 95,7 % (247/258) en la cirugía ROLL.

## 5.4. Biopsia selectiva del ganglio centinela en la cirugía del melanoma

### Técnica

La biopsia selectiva del ganglio centinela en la cirugía del melanoma sigue un protocolo similar a la BSGC en la cirugía del cáncer de mama. El radiofármaco empleado es [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-sulfuro coloidal en inyección intraepidérmica peritumoral, o alrededor del lugar de biopsia previa [3]. Existen particularidades del procedimiento en:

- Melanomas del tronco, que por su posición en línea media pueden tener drenaje hacia ambas axilas, o hacia axila y región inguinal. Suele ser necesaria la adquisición tardía de imágenes (en 2 o 4 horas) para la visualización de vías de drenaje poco frecuentes [3].
- Melanomas en extremidades distales (Figura 11), que pueden presentar ganglios en tránsito en fosa antecubital y en hueco poplíteo, siendo en ocasiones estos el ganglio centinela [4].

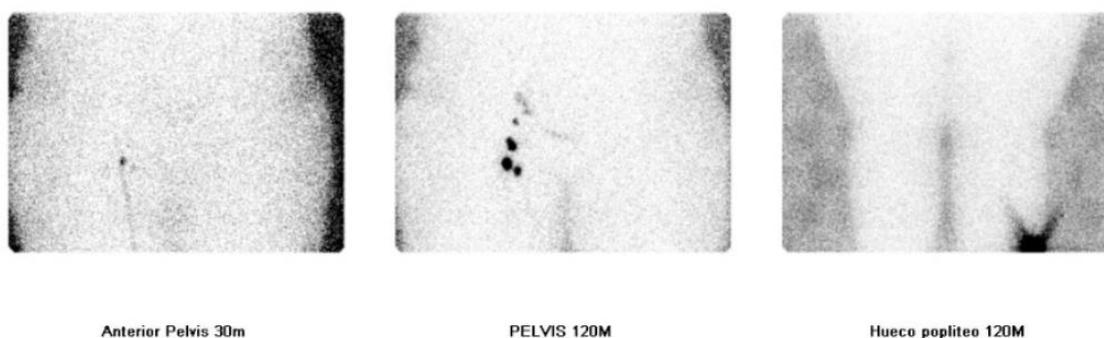


Figura 11. Imagen gammagráfica planar precoz (30 min) y tardía (120 min) de melanoma de miembro inferior derecho con ganglio centinela en la región inguinal derecha

- Melanomas de cabeza y cuello (Figura 12), que presentan un drenaje linfático poco predecible, pudiendo localizarse en cuello, ganglios parotídeos/preauriculares, occipitales/retroauriculares o incluso axilares [92]. Además, pueden presentar drenaje hacia múltiples territorios entre el 10 % [93] y el 74 % [94] de las ocasiones. Para su visualización puede ser útil la adquisición de imágenes con SPECT-TC (Figura 13) [4].

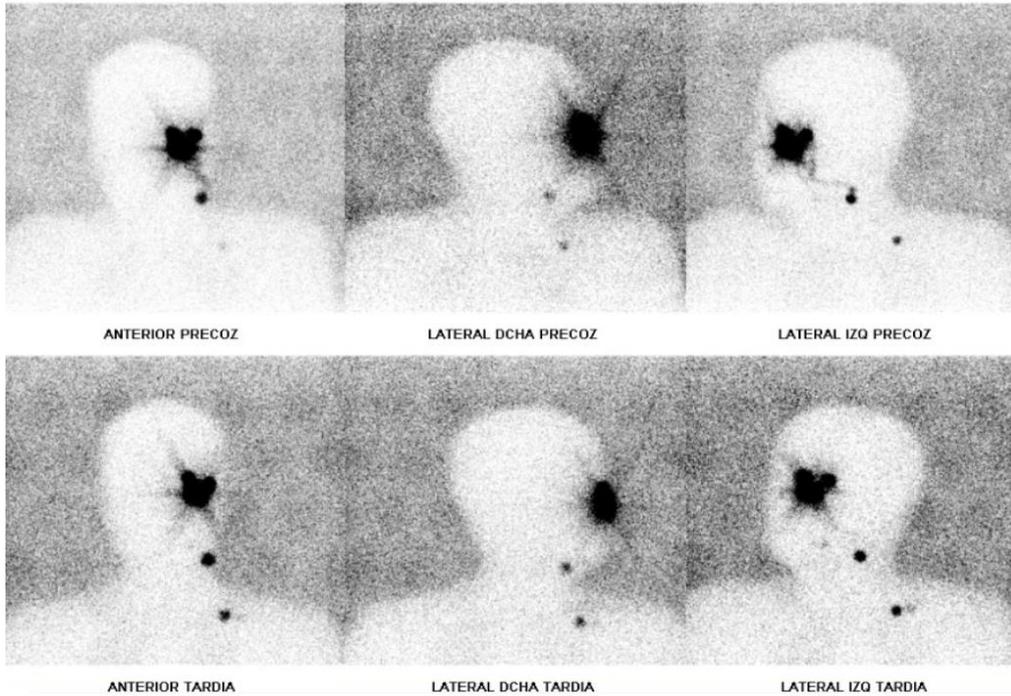


Figura 12. Imagen gammagráfica planar precoz (30 min) y tardía (120min) en proyecciones anterior y laterales de melanoma de región malar izquierda con ganglio centinela de localización cervical

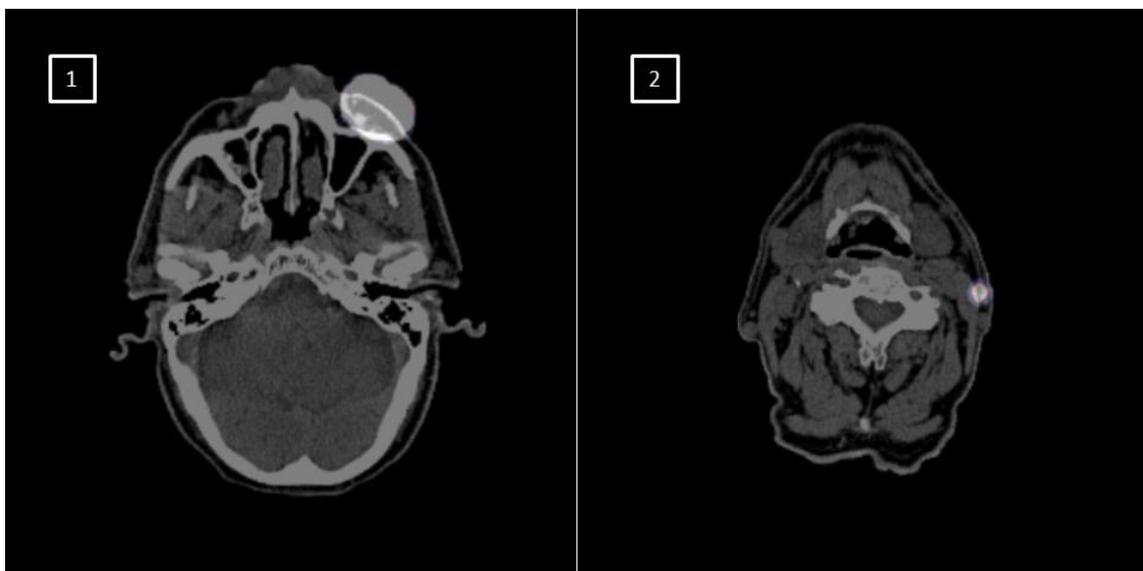


Figura 13. Imagen tomográfica de fusión de SPECT-TC en corte transversal del mismo caso, mostrando el melanoma de región malar izquierda (1) y el ganglio centinela de localización lateral al músculo esternocleidomastoideo (2)

## Indicaciones y contraindicaciones

La BSGC en el melanoma permite la adecuada estadificación ganglionar en pacientes sin evidencia de metástasis ganglionares clínicamente detectables [95]. La indicación para la realización de esta técnica depende del espesor máximo del melanoma [95, 96], lo que estadifica el tumor primario según la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [23] e indica la probabilidad de metástasis ganglionar. De este modo, la BSGC en el melanoma:

- Se recomienda a partir del melanoma T2a, con espesor de Breslow entre 1 y 2 mm sin ulceración; y T2b, con espesor de Breslow entre 1 y 2 mm con ulceración [95–98].
- Se debería considerar en el melanoma T1b, con espesor inferior a 0,8 mm con ulceración o entre 0,8 y 1 mm con o sin ulceración [95–98].
- Se debería considerar en el melanoma T1a [95–98], con menos de 0,8 mm de espesor sin ulceración, que presente afectación del margen profundo [96, 98] u otros datos de mal pronóstico, como la edad joven [98], la presencia de un índice mitótico superior a dos mitosis/mm<sup>2</sup> [95, 96, 98] o invasión linfovascular [95, 98].

No se recomienda la realización de la BSGC en:

- Melanoma *in situ* o melanoma T1a [95–98], con menos de 0,8 mm de espesor sin ulceración ni otros datos de mal pronóstico, ya que la probabilidad de metástasis ganglionar es inferior al 5 % [95].
- Melanoma con metástasis ganglionar clínicamente detectable [95, 96] (estadio III de la AJCC [23]), en cuyo caso debe confirmarse la afectación mediante punción con aguja fina o biopsia excisional, procediendo a la realización de linfadenectomía en caso de resultar positiva [95].

En caso de resultar positivo el ganglio centinela, y en ausencia de metástasis clínicamente detectables, no se recomienda la realización de linfadenectomía del territorio afecto [96] ya que ello no incrementa la supervivencia del paciente [99, 100].

## Clasificación anatomopatológica

El análisis anatomopatológico permite la clasificación de la afectación ganglionar del melanoma según la clasificación TNM [23]:

<b>N0</b>	Ausencia de metástasis regional
<b>N1</b>	Metástasis en un ganglio linfático, o metástasis en tránsito, satélites, o microsatélites sin afectación de los ganglios linfáticos.
N1a	Una metástasis ganglionar clínicamente no detectable (como la localizada mediante biopsia selectiva del ganglio centinela)
N1b	Una metástasis ganglionar clínicamente detectable
N1c	Una metástasis en tránsito, satélite, o microsatélite sin afectación de los ganglios linfáticos.
<b>N2</b>	Metástasis en dos o tres ganglios linfáticos, o metástasis en tránsito, satélites, o microsatélites con afectación de un ganglio linfático
N2a	Dos o tres metástasis ganglionares clínicamente no detectables (como las localizadas mediante biopsia selectiva del ganglio centinela)
N2b	Dos o tres metástasis ganglionares, de las que al menos una es clínicamente detectable
N2c	Metástasis en tránsito, satélites, o microsatélites con afectación de un ganglio linfático
<b>N3</b>	Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos, o metástasis en tránsito, satélites, o microsatélites con afectación de dos o más ganglios linfáticos, o cualquier número de ganglios apelmazados
N3a	Cuatro o más metástasis ganglionares clínicamente no detectables (como las localizadas mediante biopsia selectiva del ganglio centinela)
N3b	Cuatro o más metástasis ganglionares, de las que al menos una es clínicamente detectable, o presencia de ganglios apelmazados
N3c	Metástasis en tránsito, satélites, o microsatélites con afectación de dos o más ganglios linfáticos, o cualquier número de ganglios apelmazados

## Efectos secundarios

La BSGC en el melanoma permite reducir la proporción de complicaciones asociadas a una linfadenectomía completa, como mostraron los resultados publicados en 2003 por Wrightson *et al.* [101] dentro del *Sunbelt Melanoma Trial*. La realización de la BSGC tenía una proporción de complicaciones del 4,6 % (98/2120) frente a un 23,2 % (103/444) de morbilidad presente en la realización de linfadenectomía completa por la presencia de un ganglio centinela positivo. Analizando las complicaciones, los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes categorías:

- Hematoma/seroma: 5,9 % en la linfadenectomía frente a 2,31 % en la BSGC.
- Infección de herida quirúrgica: 8,3 % en la linfadenectomía frente a 1,08 % en la BSGC.
- Linfedema: 11,7 % en la linfadenectomía frente a 0,66 % en la BSGC.
- Lesión nerviosa: 2,25 % en la linfadenectomía frente a 0,24 % en la BSGC.

El *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I* (MSLT-I) de Morton *et al.* publicó sus resultados de morbilidad en el 2005 [102], analizando las complicaciones de los pacientes sometidos a BSGC por melanoma y de aquellos pacientes a los que se les realizó linfadenectomía completa por positividad del ganglio centinela. En este estudio, la BSGC mostró una tasa de complicaciones del 10,1 % (95/937) frente a un 37,2 % (87/234) de la linfadenectomía completa. Por complicaciones específicas, los resultados fueron:

- Hematoma/seroma: 23,1 % en la linfadenectomía frente a 5,5 % en la BSGC.
- Infección: 15,8 % en la linfadenectomía frente a 4,6 % en la BSGC.
- Dehiscencia de la herida quirúrgica: 3 % en la linfadenectomía frente a 1,2 % en la BSGC.

La incidencia general de complicaciones tras la BSGC en el melanoma fue objeto de la revisión sistemática de Moody *et al.* [103], que extrajo la información de estudios randomizados y no randomizados publicados desde el año 2000 hasta 2015. La proporción global de complicaciones tras el procedimiento fue del 11,3 % (IC 95 %: 8,1 - 15,0). La incidencia de eventos adversos descritos fue de:

- Seroma: 5,1 % (IC 95 %: 2,5 - 8,6)
- Infección: 2,9 % (IC 95 %: 1,5 - 4,6)
- Linfedema: 1,3 % (IC 95 %: 0,5 - 2,6)
- Hematoma: 0,5 % (IC 95 %: 0,3 - 0,9)
- Lesión nerviosa: 0,3 % (IC 95 %: 0,1 - 0,6)

El área ganglionar sobre el que se realiza la BSGC influye en la aparición de complicaciones posteriores [101, 104, 105]. Según la revisión sistemática de Moody *et al.* [103], las complicaciones suceden con mayor frecuencia en la región inguinal, con una proporción del 14,9 % (IC 95 %: 6,1 - 26,7) frente a un 9,8 % (IC 95 %: 4,7 - 16,6) en la región axilar. La zona con menor proporción de complicaciones es cabeza y cuello, con un 5,1 % (IC 95 %: 2,2 - 9,3).

### **Sensibilidad de la técnica**

La BSGC en la cirugía del melanoma tiene una sensibilidad superior al 95 % [95]. Valsecchi *et al.* [106] realizó un meta-análisis sobre los estudios de BSGC realizados mediante cirugía radioguiada y publicados desde 1998 a 2009. Estableció que la proporción de pacientes con un muestreo exitoso era del 98,1 % (IC 95 %: 97,3 - 98,6), mejorando en los estudios más recientemente publicados y en aquellos de mayor calidad. La proporción de falsos negativos, definida como la recurrencia tras una BSGC negativa previa, se situó en el 12,5 % (IC 95 %: 11,0 - 14,2), siendo mayor en los estudios con más tiempo de seguimiento y, de nuevo, en aquellos de mayor calidad.

La precisión para la detección del ganglio centinela en el melanoma en el ensayo clínico aleatorizado MSLT-I de Morton *et al.* [102] fue del 95,3 % (1352/1419). Con una mediana de seguimiento de 54 meses (rango: 3 meses - 10 años), la proporción de falsos negativos en este estudio fue del 6,3 % (59/944).

El análisis final del ensayo MSLT-I publicado en 2014 [107] mostró los resultados del seguimiento a 10 años. En este estudio se desglosaron los resultados según el espesor del melanoma, definiendo:

- Melanoma de espesor intermedio: espesor de Breslow entre 1,2 y 3,5 mm.
- Melanoma grueso: espesor de Breslow de más de 3,5 mm.

Se analizaron 770 pacientes con melanoma de espesor intermedio, encontrándose el ganglio centinela en 765 de ellos, con una sensibilidad del 99,4 %. La tasa de positividad inicial del ganglio centinela fue del 16 % (122/765). La tasa de falsos negativos en este subgrupo fue del 4,8 % (31/643). Por otra parte, se analizaron 173 pacientes con melanoma grueso, encontrándose el ganglio centinela en todos ellos, con una sensibilidad del 100 %. La tasa de positividad inicial del ganglio centinela en este subgrupo fue del 32,9 % (57/173), mientras que la tasa de falsos negativos fue del 10,3 % (12/116).

Resultados similares se obtuvieron en el estudio observacional prospectivo multicéntrico SOLISM-IMI [108], que analizó los resultados de 1313 pacientes de Italia. La tasa de localización exitosa del ganglio centinela fue del 99,3 % (1304/1313). La tasa de positividad del ganglio centinela fue del 16,9 % (220/1304). Con una mediana de seguimiento de 4,52 años (rango: 0,5 - 7,62 años) hubo 36 casos de recidiva ganglionar en el mismo área de la que obtuvo el ganglio centinela previamente negativo, lo que ofreció una tasa de falsos negativos del 3,32 % (36/1084).

Estudios más recientes han continuado mostrando la influencia del seguimiento en la tasa de falsos negativos. En el estudio de Thomas *et al.* [109] de 2019 la tasa de positividad del ganglio centinela fue del 15,1 % (954/6305), mientras que la tasa de falsos negativos con recurrencia nodal tras ganglio centinela negativo fue del 2 % (109/5351), con una mediana de seguimiento de 32,1 meses. En el estudio de Ipenburg *et al.* [110] de 2019 la tasa de positividad del ganglio centinela fue del 18,6 % (1012/5443), mientras que la tasa de falsos negativos con recurrencia nodal tras ganglio centinela negativo fue del 15,9 %, con una mediana de seguimiento de 50 meses (RIQ: 18,5 - 81,5 meses).

Los melanomas de cabeza y cuello presentan una tasa de sensibilidad reducida, y un aumento en la proporción de falsos negativos [111]. En este sentido, el meta-análisis realizado por de Rosa *et al.* [112] analizó los estudios prospectivos y retrospectivos publicados entre 1990 y 2009. Encontró que la tasa de detección del ganglio centinela había sido del 91 % (IC 95 %: 87,5 - 93,6) con una tasa de positividad del ganglio centinela del 15,08 % y de falsos negativos del 14,9 % (IC 95 %: 7,2 - 28,4).

Dentro del ensayo clínico MSLT-I [102] la proporción de pacientes con rastreo exitoso fue inferior en los melanomas cervicales (84,5 % [185/219]) que en el rastreo axilar, con una tasa de éxito del 96,6 % (715/740), o en el rastreo inguinal, con una tasa de éxito del 99,3 % (417/420). En la evaluación inicial del ensayo clínico *Sunbelt Melanoma Trial* [113] en 2004 la tasa de positividad del ganglio centinela en el melanoma de cabeza y cuello (15 %) fue inferior a la de los melanomas de extremidades (19,5 %) y tronco (23,4 %). No obstante, con una mediana de seguimiento de 18 meses la tasa de falsos negativos del 1,9 % en el melanoma de cabeza y cuello fue superior al 0,5 % observado tanto en el melanoma de extremidades como en el del tronco.

Al Ghazal *et al.* [114] obtuvo resultados similares en su estudio observacional prospectivo multicéntrico de pacientes intervenidos en Alemania. En este estudio, la tasa de positividad del ganglio centinela fue de nuevo inferior en los melanomas de cabeza y cuello con un 19,8 % (47/237) frente a un 26,3 % (312/1188) en extremidades o un 26,5 % (232/877) en tronco. Con una mediana de seguimiento de 51,6 meses, la proporción de falso negativos en el melanoma de cabeza y cuello fue de 17,5 % frente a un 8,4 % en el melanoma de otras localizaciones.

## **Resultados oncológicos**

La presencia de metástasis en la BSGC es el factor pronóstico fundamental en el melanoma [23, 95–98]. No obstante, algunos estudios han encontrado beneficios terapéuticos en la realización de la BSGC frente a la observación [107, 115–121]. El beneficio en la supervivencia se obtiene gracias a un tratamiento temprano mediante la BSGC de las metástasis clínicamente indetectables del melanoma, lo que reduce el riesgo de recurrencia local, metástasis a distancia y fallecimiento por melanoma [107].

El más relevante ha sido el MSLT-I [107, 122] puesto que ha sido el único en comparar la BSGC frente a la observación dentro del contexto de un ensayo clínico aleatorizado:

- En la publicación de resultados de 2006 [122], con una mediana de seguimiento de 59,8 meses, la proporción de pacientes libres de enfermedad a los 5 años fue superior en el grupo de la BSGC (78,3 % [SD: 1,6]) frente al grupo de observación (73,1 % [SD: 2,1]), con un HR de 0,74 (IC 95 %: 0,59 - 0,93). La supervivencia específica del melanoma a los 5 años fue similar en ambos grupos, con un 87,1 % (SD: 1,3) en el grupo de la BSGC y un 86,6 % (SD: 1,6) en el grupo de observación, con un HR no significativo de 0,92 (IC 95 %: 0,67 - 1,25).
- En la publicación final de resultados de 2014 [107] se analizó el seguimiento a 10 años, objetivando que:
  - En los pacientes con melanoma de espesor intermedio (Breslow: 1,2 - 3,5 mm), la supervivencia libre de enfermedad fue superior en el grupo de la BSGC (71,3 % [SD: 1,8]) frente al grupo de observación (64,7 % [SD: 2,3]), con un HR de 0,76 (IC 95 %: 0,62 - 0,94). Del mismo modo, la supervivencia específica del melanoma a los 10 años fue superior en el grupo de la BSGC, con un 50,6 % (SD: 4,3) frente a un 41,5 % (SD: 5,6) en el grupo de observación, con un HR de 0,67 (IC 95 %: 0,46 - 0,97).
  - En los pacientes con melanoma grueso, definido como Breslow > 3,5 mm en este estudio, la supervivencia libre de enfermedad también fue superior en el grupo de la BSGC (50,7 % [SD: 4,0] vs. 40,5 % [SD: 4,7]), con un HR de 0,70 (IC 95 %: 0,50 - 0,96). En este subgrupo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia específica del melanoma a los 10 años, que fue del 48,0 % (SD: 7,0) en el grupo de la BSGC frente a un 45,8 % (SD: 7,8) en el grupo de observación, con un HR no significativo de 0,92 (IC 95 %: 0,53 - 1,60).

Los resultados oncológicos de la BSGC fueron analizados en la revisión sistemática de Santos-Juanes *et al.* [115] de 2016, que incluyó el ensayo clínico aleatorizado de Morton *et al.* de 2014 [107] y varios estudios observacionales. Encontraron una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia específica por melanoma, que era superior en los pacientes

con escisión amplia del melanoma y BSGC frente a la escisión amplia del melanoma y observación, con un HR de 0,88 (IC 95 %: 0,80 - 0,96).

Los estudios observacionales analizados en la revisión sistemática de Santos-Juanes *et al.* [115] fueron los siguientes:

- Möhrle *et al.* [123] publicó en 2004 un estudio observacional retrospectivo en el que comparó 271 pacientes a los que se les había realizado BSGC con 2617 pacientes a los que se les realizó observación clínica, con un seguimiento de 35 meses y 58 meses, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia específica por melanoma comparando ambos grupos de forma global, con un OR de 0,80 (IC 95 %: 0,48 - 1,29). En este estudio la supervivencia específica por melanoma estuvo determinada por la edad, el espesor del melanoma, la presencia de ulceración y la localización del tumor primario.
- Starz *et al.* [117] realizó un estudio retrospectivo sobre pacientes con melanoma de espesor superior a 0,75 mm. Analizó a 324 pacientes tratados con BSGC, que fueron comparados con 274 controles históricos evaluados mediante observación. Los resultados fueron publicados en 2004, presentando una supervivencia global superior en el grupo de la BSGC (p: 0,03). Una vez ajustados por edad, localización del melanoma y espesor del melanoma, las diferencias a favor de la BSGC se mantuvieron en el análisis multivariante (RR: 0,651 [IC 95 %: 0,424 - 0,998]; p: 0,049).
- Koskivuo *et al.* [124] comparó una cohorte prospectiva de 305 pacientes con BSGC frente a una cohorte retrospectiva de 973 pacientes seguidos mediante observación, en un artículo publicado en 2007. El grupo de la BSGC presentó una media de seguimiento de 21 meses, frente a una media de seguimiento de 87 meses en el grupo de observación clínica. Los autores hallaron que supervivencia libre de enfermedad nodal había sido superior en el grupo de la BSGC (p: 0,004). Sin embargo, no encontraron diferencias entre los grupos en la supervivencia libre de enfermedad (p: 0,414) ni en la supervivencia específica por melanoma (HR: 0,87 [IC 95 %: 0,49 - 1,56]).
- Van der Ploeg *et al.* [125] publicó en 2014 los resultados de su análisis retrospectivo de pacientes con melanoma de espesor > 1 mm, comparando a 2909 pacientes sometidos a BSGC y 2931 pacientes que mantuvieron observación clínica, con una mediana de seguimiento de 42 meses. En el análisis multivariante los pacientes sometidos a

observación tuvieron una menor supervivencia libre de enfermedad (HR: 1,40 [IC 95 %: 1,23 - 1,58]). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia específica por melanoma (HR: 1,04 [IC 95 %: 0,88 - 1,22]).

- Kachare *et al.* [116] publicó 2014 un estudio retrospectivo de base poblacional sobre los pacientes del registro de tumores *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) con melanomas entre 1 y 4 mm diagnosticados entre 2003 y 2008, apareando los grupos de BSGC y observación mediante *Propensity Score*. Incluyó 3955 pacientes en cada grupo. Con una mediana de seguimiento de 45 meses, el grupo de la BSGC mostró una supervivencia específica por melanoma a los 5 años discretamente superior a la del grupo de observación (85,7 % vs. 84,0 %; p: 0,02). Estas diferencias se mantuvieron también en el análisis multivariante, presentando los pacientes del grupo de observación una supervivencia específica por melanoma inferior a la del grupo de la BSGC (HR: 1,18 [IC 95 %: 1,04 - 1,34]).

Además de los estudios incluidos la revisión sistemática de Santos-Juanes *et al.* [115], ha habido otros estudios observacionales en los que también se ha sugerido el beneficio terapéutico de la BSGC en el melanoma:

- Ribero *et al.* [126] analizó de forma retrospectiva 350 pacientes con melanoma grueso (espesor de Breslow > 4 mm), a los que se les realizó BSGC con resultado positivo (84 pacientes), BSGC con resultado negativo (94 pacientes) y observación clínica (172 pacientes). Observaron que la supervivencia libre de enfermedad había sido superior en el grupo de la BSGC frente al grupo de observación (HR: 0,59 [IC 95 %: 0,43 - 0,79]), aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia específica por melanoma (HR: 0,77 [IC 95 %: 0,53 - 1,12]).
- Boada *et al.* [127] publicaron en 2017 un estudio retrospectivo ajustado por *Propensity score* de pacientes con melanoma grueso (> 4 mm). Incluyeron 376 pacientes en cada grupo: BSGC frente a observación. La mediana de seguimiento del estudio fue de 40 meses. El grupo de la BSGC presentó mejor supervivencia libre de enfermedad que el grupo de observación, tanto a los 5 años (38,8 % [IC 95 %: 38,74 - 38,85] vs. 35,2 % [IC 95 %: 35,14 - 35,25]) como a los 10 años (29,2 % [IC 95 %: 29,14 - 29,26] vs.

28,9 % [IC 95 %: 28,85 - 28,94]). No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia específica por melanoma entre los grupos de la BSGC y la observación, ni a los 5 años (59,8 % [IC 95 %: 59,74 - 59,85] vs. 57,1 % [IC 95 %: 57,04 - 57,15]).

- Geimer *et al.* [118] analizaron 596 pacientes intervenidos sometidos a BSGC, que fueron comparados con 596 controles históricos apareados por edad, sexo, espesor de Breslow y localización del tumor, que habían sido sometidos a observación clínica. Sus resultados fueron publicados en 2017. Los pacientes del grupo de la BSGC presentaron una mejor supervivencia libre de enfermedad a 5 años (80,4 % vs. 72 %) y 10 años (73,1 % vs. 66,3 %). La supervivencia específica por melanoma también fue mejor en el grupo de la BSGC, tanto a 5 años (84,1 % vs. 79,7 %) como a 10 años (74,0 % vs. 66,9 %).
- Chen *et al.* [119] realizó un análisis del registro de tumores SEER incluyendo a los pacientes con melanomas a partir de 1 mm diagnosticados entre 2004 y 2012. Analizó 47351 pacientes sin ganglios clínicamente detectables, de los que 18908 pacientes fueron a observación clínica y 28443 fueron a BSGC. Los pacientes a los que se les realizó BSGC presentaron una supervivencia global a los 5 años superior a los del grupo de observación (84,3 % vs. 70,1 %). Los pacientes del grupo de la BSGC también presentaron una supervivencia específica por melanoma a los 5 años superior a la del grupo de observación (91,5 % vs. 90,3 %).
- Murtha *et al.* [120] publicaron su análisis del registro SEER en 2018, incluyendo los pacientes con melanoma  $\geq 0,75$  mm sin adenopatías clínicamente detectables diagnosticados entre 2010 y 2012. Se incluyeron 8205 pacientes a los que se les realizó BSGC, que se compararon con 5498 pacientes sometidos a observación, con una mediana de seguimiento de 16 meses. La supervivencia global fue superior en el grupo de la BSGC (HR: 0,460 [IC 95 %: 0,384 - 0,551]), al igual que la supervivencia específica por melanoma (HR: 0,608 [IC 95 %: 0,420 - 0,881]).
- Roumen *et al.* [121] realizó un estudio poblacional con registros de los Países Bajos, en los que analizó 1989 pacientes con melanomas de espesor entre 1,2 y 3,5 mm diagnosticados entre 2000 y 2016. A 1008 pacientes se les realizó BSGC, mientras que 981 fueron subsidiarios de observación, con una mediana de seguimiento de 6,7 años. Los pacientes sometidos a BSGC presentaron mejor supervivencia global a los 10 años

del 75 % (IC 95 %: 71 - 78), frente a una supervivencia del 61 % (IC 95 %: 57 - 64) en el grupo de observación clínica. Estos resultados se reflejaron también en una reducción en la mortalidad global en el grupo de la BSGC, definida como un HR de 0,80 (IC 95 %: 0,66 - 0,96).

Finalmente, los beneficios terapéuticos observados en la BSGC del melanoma no se han observado de forma tan clara en los melanomas de cabeza y cuello. En la revisión sistemática de Zhang *et al.* [111], que recogió cinco estudios observacionales retrospectivos, la realización de BSGC frente a la observación no se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor proporción de pacientes libres de recurrencia de la enfermedad (RR: 0,794 [IC 95 %: 0,607 - 1,038]), aunque sí con una mejor supervivencia global (RR: 0,845 [IC 95 %: 0,725 - 0,986]).

## 5.5. Cirugía radioguiada del nódulo pulmonar

El cáncer de pulmón es el segundo tumor en incidencia tanto en hombres como en mujeres y es el tumor más letal [128]. El uso de programas de screening para la detección temprana mediante TC torácico de baja dosis ha aumentado la proporción de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, así como el número de pacientes que requieren cirugía [129]. Además, actualmente el número de procedimientos realizados mediante cirugía torácica mínimamente invasiva es superior a los realizados mediante toracotomía [130]. La localización del nódulo pulmonar durante la toracoscopia puede suponer un reto para el cirujano, por lo que existen diversas técnicas para facilitar su localización:

- Extirpación guiada por arpón: consiste en la colocación guiada por TC o fluoroscopia de un arpón con un pequeño hilo sobre la lesión pulmonar de interés [131]. Pese a ser una buena técnica de localización, es la técnica que más se asocia a migración del marcador [132].
- Extirpación guiada por coil: consiste en la colocación guiada por TC de un coil metálico de embolización en el nódulo pulmonar, cuyo extremo final queda insinuado sobre la pleura visceral [133]. Además de presentar menor migración que la extirpación por arpón, también tiene una incidencia reducida de complicaciones, como hemorragia o neumotórax [132].

- Localización guiada por lipiodol: consiste en la utilización de un contraste radiopaco de base lipídica colocado mediante la inyección percutánea de la lesión, localizándose posteriormente mediante fluoroscopia durante el acto quirúrgico [134].
- Localización mediante tinción con azul de metileno: consiste en la inyección guiada por TC del colorante azul de metileno, provocando un cambio en la coloración de la superficie del parénquima pulmonar que puede ser visualizado durante la toracoscopia [135]. Las complicaciones relacionadas con la técnica son la posible difusión del azul de metileno fuera del nódulo pulmonar solitario o las dificultades para visualizarlo en pacientes con pulmones antracóticos [136].
- Localización mediante ecografía intraoperatoria: consiste en la localización del nódulo mediante el uso de una sonda de ecografía especialmente adaptada para la toracoscopia [137]. Esta técnica está limitada por la capacidad del operador [136].

Nos centraremos en este punto en la localización radioguiada del nódulo pulmonar, una técnica de elevada sensibilidad, mínima incidencia de complicaciones y baja dependencia del operador [136].

### **Técnica**

La técnica es una adaptación de la técnica ROLL. Consiste en la inyección guiada por TC de albúmina coloidal humana marcada con [ $^{99m}\text{Tc}$ ], en una dosis de entre 0,14 mCi (5 MBq) y 0,30 mCi (11 MBq), mezclado con una pequeña dosis de contraste, lo que permite visualizar la lesión marcada en el TC. La lesión se busca con una sonda gamma durante la toracoscopia para su localización exacta, pudiendo realizarse una resección en cuña una vez localizada [13, 138]. La localización del nódulo puede realizarse el mismo día de la intervención quirúrgica o en la tarde previa a la misma [139]. En la literatura también está descrita la localización de la lesión pulmonar con semillas de  $^{125}\text{I}$  colocadas mediante punción guiada por TC (Figura 14) [6].



Figura 14. Marcaje de un nódulo pulmonar solitario en el lóbulo pulmonar inferior derecho (1) con una semilla de  $^{125}\text{I}$  (2)

### Indicaciones y contraindicaciones

La localización preoperatoria del nódulo pulmonar se recomienda en [140]:

- Nódulos de pequeño tamaño, especialmente aquellos de menos de 5 mm.
- Nódulos alejados de la pleura visceral.
- Nódulos con respuesta a tratamiento neoadyuvante previo.
- Lesiones en vidrio deslustrado, con un componente sólido inferior al 50 % del total de la lesión [141].

Las técnicas de localización basadas en la punción por TC presentan limitaciones en las zonas de difícil punción, como son el ápex pulmonar, zonas profundas de la fisura interlobar, y la cara mediastínica y diafragmática del pulmón. Estas regiones pueden ser favorables al marcaje guiado por broncoscopia [142]. Por otra parte, el marcaje guiado por radioisótopos requiere que el centro cuente con los requerimientos y medios de radioprotección necesarios para la realización del procedimiento [136].

## **Efectos secundarios**

El efecto secundario más frecuentemente publicado tras la técnica ROLL para la cirugía del nódulo pulmonar es la presencia de neumotórax, que afecta al 2,7 - 50 % [143, 144]. No obstante, este neumotórax suele ser de escasa cuantía y no suele requerir drenaje. La aparición de neumotórax con necesidad de drenaje sucede en el 2,7 - 9 % [144, 145] de los procedimientos de marcaje.

El otro efecto adverso posible tras la punción es la aparición de un hematoma pulmonar intraparenquimatoso, lo que sucede en el 1 - 40 % [145, 146] de las punciones. Sin embargo, en ninguno de los estudios revisados se ha indicado la necesidad de tratamiento de dicho evento.

La embolia gaseosa es un efecto adverso grave que se produce por entrada de gas en la vascularización pulmonar desde las vías respiratorias, lo que puede llevar al desarrollo de una parada cardiaca [147]. Esta complicación ha sido descrita en la técnica de localización guiada por arpón [147], pero no en las técnicas de localización radioguiadas.

## **Resultados**

El primer estudio publicado sobre la técnica fue realizado por Chella *et al.* [148] en el año 2000. Incluyeron a 39 pacientes con nódulos pulmonares de un diámetro medio de 8,3 mm. La tasa de complicaciones en este estudio fue del 15,4 % (6/39) debida a neumotórax asintomático. El marcaje fue realizado el mismo día de la intervención, procediéndose a la cirugía entre 60 y 190 minutos tras el marcaje. Todos los nódulos fueron localizados y extirpados mediante toracoscopia, siendo el resultado anatomopatológico definitivo mayoritariamente benigno (21/39; 54 %), con un 28 % (11/39) de casos de tumor pulmonar primario y un 18 % (7/39) de tumor metastásico. En nueve pacientes en los que se confirmó la presencia de un tumor pulmonar primario se procedió a la realización de lobectomía mediante toracotomía en el mismo acto quirúrgico.

Los escasos estudios comparativos publicados sobre la técnica provienen de los primeros años tras su descripción, y son los siguientes:

- El grupo de Sortini *et al.* [149] realizó un estudio prospectivo no randomizado en el que comparó la localización del nódulo pulmonar mediante técnica ROLL con la localización intraoperatoria guiada por ecografía. Obtuvieron mejores resultados con la ecografía intraoperatoria, localizando la lesión en el 96 % (24/25) de los pacientes, frente a un 80 % (20/25) en la cirugía radioguiada, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En los pacientes en los que no se pudo localizar la lesión se procedió a la realización de cirugía mediante toracotomía, al igual que en 10 pacientes de la serie en los que el diagnóstico intraoperatorio fue de adenocarcinoma de pulmón. El grupo de cirugía guiada por ecografía no presentó complicaciones en relación a la técnica de localización, mientras que el 40 % (10/25) de los pacientes localizados mediante la técnica ROLL presentaron un neumotórax. Finalmente, los autores concluyeron a favor de la localización por ecografía basándose en su menor perfil de complicaciones.
- En 2006, Davini *et al.* [150] publicaron los resultados de su ensayo clínico aleatorizado comparando 15 pacientes con localización mediante técnica ROLL y 15 pacientes con localización mediante arpón. Se localizaron todas las lesiones del grupo ROLL (15/15; 100 %), mientras que un paciente del grupo del arpón requirió conversión a toracotomía por movilización del arpón y ausencia de localización del nódulo (14/15; 93,3 %). Se realizó toracotomía para la realización de lobectomía y linfadenectomía en 13 casos en los que se diagnosticó un tumor pulmonar primario. No hubo complicaciones en el grupo ROLL, mientras que hubo un caso de neumotórax en el grupo del arpón (1/15; 6,6 %), que no requirió colocación de tubo de tórax.
- Gonfiotti *et al.* [151] realizó un ensayo clínico aleatorizado en el que compararon los resultados de la localización mediante técnica ROLL y arpón, con 25 pacientes en cada grupo. El estudio fue publicado en 2007. Se consiguió la localización de la lesión en el 96 % (24/25) de los pacientes del grupo ROLL, con dificultades en un caso (1/25; 4 %) por difusión del radiotrazador, frente a un 84 % (21/25) en el grupo de la cirugía guiada por arpón, con cuatro casos (4/25; 16 %) de movilización del arpón. No obstante, las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. En todos los casos se realizó cirugía mediante toracosopia, procediéndose a la conversión para la realización de lobectomía con linfadenectomía en 23 pacientes con una lesión

pulmonar primaria. Las complicaciones relacionadas con el procedimiento fueron debidas al desarrollo de neumotórax, que afectó al 24 % (6/25) de los pacientes del grupo del arpón frente al 4 % (1/25) del grupo de la cirugía radioguiada, sin que se requiera la colocación de tubo de tórax.

Gran parte de la evidencia disponible en la realización de cirugía radioguiada del nódulo pulmonar proviene de la publicación de series de casos de localización mediante técnica ROLL:

- Boni *et al.* [152] analizó 39 pacientes sometidos a cirugía ROLL del nódulo pulmonar, publicando sus resultados en el año 2000. Consiguieron la localización y extirpación de las lesiones con márgenes libres mediante toracoscopia en todos los pacientes (39/39; 100 %). Las lesiones localizadas fueron tumores primarios de pulmón en el 28,2 % (11/39), procediendo a la realización de lobectomía y linfadenectomía mediante toracotomía en nueve de ellos, mientras que el 17,9 % (7/39) fueron lesiones metastásicas. En relación a la morbilidad del procedimiento de marcaje, hubo seis casos de neumotórax asintomático (6/39; 16,4 %).

Los resultados de este centro han sido objeto de sucesivas actualizaciones. Manca *et al.* [153] publicó en 2018 una revisión retrospectiva tras 20 años del uso de la técnica ROLL. Analizaron 395 pacientes, sobre los que se consiguió un 99 % (391/395) de localización exacta del nódulo y extirpación mediante toracoscopia. Los cuatro casos restantes requirieron conversión a toracotomía por dificultades en la localización debidas a la inyección del radiofármaco en bullas perilesionales y por difusión del mismo tras el desarrollo de un neumotórax. En relación a las complicaciones tras el marcaje de la lesión, 12 pacientes (12/395; 3 %) presentaron un neumotórax.

Los resultados fueron de nuevo actualizados en el año 2020 por Ricciardi *et al.* [154]. En este artículo presentaron 451 pacientes, con una tasa de éxito para la localización de la lesión del 98,4 % (444/451). En los casos no localizados se procedió a la conversión a toracotomía (7/451; 1,6 %). La tasa final de complicaciones fue del 3,3 % (15/451) por la presencia de neumotórax sin necesidad de drenaje.

- Sugi *et al.*[155] procedió al marcaje mediante técnica ROLL de 25 pacientes, consiguiendo la resección toracoscópica con márgenes libres en todos los casos. El 80 % (20/25) de las lesiones extirpadas fueron cánceres de pulmón, y se realizó segmentectomía y lobectomía de forma adicional en nueve pacientes. Dos pacientes presentaron un neumotórax de escasa cuantía (2/25; 8 %) y un paciente tuvo una hemorragia intraparenquimatosa leve (1/25; 4 %).
- Daniel *et al.* [156] publicó una serie de 13 casos en el año 2004. Consiguió la localización de todas las lesiones y procedió a la extirpación toracoscópica de las mismas en el 84,6 % (11/13) de ellas, requiriendo conversión a cirugía abierta por adherencias y por localización central de la lesión. No hubo complicaciones en relación al procedimiento de localización ni a la cirugía. El porcentaje de malignidad en esta serie fue del 53,8 % (7/13).
- Stiles *et al.* [157] realizó el marcaje de 46 lesiones mediante técnica ROLL, consiguiendo la localización y extirpación de la lesión en el 96 % (44/46) de los casos. En los dos casos restantes (2/46; 4 %) se produjo el depósito del radiotrazador en la cavidad pleural, lo que impidió la localización mediante abordaje radioguiado y requirió la realización de toracotomía. Hubo tres casos de neumotórax tras el marcaje (3/46; 6,5 %) que se resolvieron con tratamiento conservador.
- El equipo de Grogan *et al.* [158] analizó los resultados del marcaje de 81 lesiones pulmonares mediante técnica ROLL. Consiguieron la localización radioguiada de las lesiones en el 95 % (77/81) de los casos, procediéndose a la resección por toracoscopia en el 87,7 % (71/81) de la serie. Se produjo la difusión pleural del radionúclido en cuatro casos (4/81; 5 %). En relación a las complicaciones del procedimiento de marcaje, hubo seis casos (6/81; 7 %) de neumotórax tratados mediante drenaje pig-tail.
- Ambrogi *et al.* [159] publicó en 2012 el análisis de 211 procedimientos mediante cirugía radioguiada según la técnica ROLL. Consiguió la localización exitosa del nódulo en el 99 % (208/211) de los casos, requiriendo en los tres casos restantes la conversión a toracotomía por ausencia de localización del nódulo. La tasa de complicaciones en relación con el procedimiento de marcaje fue del 10,4 % (22/211) por desarrollo de neumotórax, sin necesidad de colocación de drenaje endotorácico

- Bertolaccini *et al.* [160] evaluó los resultados de la cirugía radioguiada en 19 pacientes. Consiguió localizar el 100 % de los nódulos, siendo todos ellos resecaados mediante toracoscopia. En relación a las complicaciones del marcaje, hubo cinco casos (5/19; 26,3 %) de neumotórax resuelto sin necesidad de tubo de tórax y dos hemorragias intraparenquimatosas (2/19; 10,5 %).
- Galetta *et al.* [139] realizó la técnica ROLL sobre 112 pacientes con 123 nódulos pulmonares. Se consiguió la localización del nódulo en el 98,2 % (110/112) de los casos y se realizó la resección mediante toracoscopia en el 62,5 % (10/112) de los pacientes. Los casos que requieren toracotomía fueron debidos a que la lesión era demasiado profunda como para realizar una resección en cuña, lo que se realizó de forma directa en el 32,1 % (36/112) de los casos y con conversión intraoperatoria en el 5,4 % (6/112) restante. La complicación más frecuentemente observada del procedimiento de marcaje fue el desarrollo de neumotórax (33/112; 29,4 %), requiriendo uno de ellos la colocación de un tubo de tórax, seguido del desarrollo de una subfusión hemorrágica parenquimatosa, que apareció en el 20,5 % (23/112) de los casos.
- Tyng *et al.* [161] publicó en 2015 la combinación de la técnica ROLL junto con la inyección de cianoacrilato en la detección de lesiones en vidrio esmerilado, con el objetivo de formar un nódulo duro que limite la capacidad de difusión del radiotrazador en el parénquima pulmonar. Realizaron dicho procedimiento sobre dos pacientes, con localización exitosa de la lesión y sin complicaciones relevantes, siendo el resultado final en ambos casos de adenocarcinoma de pulmón.
- El equipo de Müller *et al.* [143] adaptó la técnica ROLL para el uso de intraoperatorio de una cámara SPECT portátil, que genera una imagen 3D a tiempo real indicando la distribución del radiotrazador sobreimpresionada sobre la toracoscopia. Intervinieron 10 casos, consiguiendo la localización de la lesión en el 90 % (9/10) de los mismos. El caso fallido se debió a la difusión del radiofármaco por la cavidad pleural. Hubo cinco casos de neumotórax (5/10; 50 %), sin necesidad de drenaje en ninguno de ellos.
- Davini *et al.* [162] publicó en 2018 los resultados de los pacientes intervenidos por toracoscopia o cirugía robótica mediante cirugía radioguiada ROLL, analizando 175 pacientes intervenidos entre los años 2010 y 2015. En su estudio consiguió la localización exacta de todas las lesiones (175/175; 100 %). Un total de

13 pacientes (13/175; 7,4 %) presentaron un neumotórax asintomático tras la punción para el marcaje, que no requirió la colocación de un tubo de tórax.

- Starnes *et al.* [145] analizó los resultados de 77 pacientes con 79 nódulos pulmonares extirpados mediante cirugía radioguiada ROLL. Consiguieron la localización adecuada del 95 % de los nódulos (75/79), realizando la resección por vía toracoscópica en el 97,3 % (73/75) de los casos. La tasa de complicaciones fue del 48 % (37/77), con un 38 % (29/77) de neumotórax sin necesidad de tubo de tórax, 9 % (29/77) de neumotórax con necesidad de tubo de tórax y un caso de hemotórax (1/77; 1 %).
- El grupo de Durmo *et al.* [144] realizó una modificación del procedimiento de inyección del radiofármaco, realizándolo en un sistema de TC-fluoroscopia asociado a un SPECT-TC para la comprobación del radiofármaco. Se analizaron 37 pacientes, en consiguiéndose la localización adecuada de la lesión en el 97,3 % (36/37) de los casos. La extirpación de la lesión se realizó por toracoscopia en el 94,6 % (35/37) de los pacientes. Como complicación, un paciente presentó un neumotórax (1/37; 2,7 %) que requirió drenaje mediante tubo de tórax.
- Carvajal *et al.* [163] publicó en 2021 los resultados del análisis de 24 pacientes intervenidos mediante cirugía radioguiada ROLL. Se consiguió la localización adecuada de todas las lesiones (24/24; 100 %), confirmando la desaparición del nódulo mediante TC postquirúrgico en el 95,8 % de los casos (23/24). Dos pacientes (2/24; 8,3 %) presentaron un neumotórax que no precisó drenaje.
- Vollmer *et al.* [146] analizaron los resultados de la técnica ROLL en el Hospital Clínic de Barcelona, publicando sus resultados en 2021. Analizaron 38 casos, sobre los que se realizó además la comprobación intraoperatoria de los márgenes de resección con una gammacámara portátil. Se consiguió la localización intraoperatoria de todas las lesiones (100 %), realizándose en el 94,7 % (36/38) de los casos su extirpación mediante toracoscopia. Las complicaciones tras el marcaje fueron: hemorragia leve en el 42 % (16/38) de los casos y neumotórax en el 21 % (8/38) de los pacientes. Solamente dos pacientes (2/38; 5,3 %) requirieron aspirado del neumotórax.
- Garcia-Reina *et al.* [164], del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, en Badalona, comunicaron sus resultados con la técnica ROLL en 46 nódulos de 45 pacientes. Se consiguió la localización adecuada de todas las lesiones, procediéndose a la

resección por toracoscopia en 15 pacientes (33,3 %) y por toracotomía en 30 pacientes (66,6 %). Hubo un caso de punción accidental de la aorta que no requirió ningún otro tratamiento, pero en el que se desestimó la realización de marcaje ROLL. Por otra parte, hubo un 28,8 % (13/45) de neumotórax tras el marcaje, resuelto sin necesidad de colocación de tubo de tórax.

Finalmente, solo el estudio de Gobardhan *et al.* [6] publicado en 2013 ha evaluado la cirugía radioguiada del nódulo pulmonar mediante la técnica RSL, con el uso de semillas de <sup>125</sup>I. Este artículo analizó 28 pacientes, consiguiéndose la colocación óptima de la semilla sobre la lesión en el 78,6 % de los casos (22/28), con desplazamiento de la semilla en el 21,4 % restante (6/28). No obstante, se identificaron durante la cirugía el 96,4 % (27/28) de las lesiones de interés. Las lesiones fueron resecaadas por toracoscopia en el 85,7 % (24/28) de los casos, requiriéndose la conversión a toracotomía por: adherencias pulmonares (1/28), lesión de localización central (2/28), y por desplazamiento de la semilla (1/28). Las complicaciones observadas en relación con el procedimiento fueron leves y no requirieron actitud terapéutica, con un 17,9 % (5/28) de neumotórax y un 14,3 % (4/28) de hematoma intraparenquimatoso.

## **5.6. Cirugía radioguiada del hiperparatiroidismo**

El hiperparatiroidismo es el trastorno endocrino causado por el incremento en la actividad de las glándulas paratiroides, provocando una secreción aumentada o inadecuada de paratohormona (PTH) [165].

El tratamiento quirúrgico está indicado en los pacientes sintomáticos. También está indicado en los pacientes asintomáticos con un calcio sérico que sea > 1,0 mg/dl superior al valor normal y que asocien una de las siguientes características: edad < 50 años, osteoporosis objetivada en densitometría, fracturas vertebrales, aclaramiento de creatinina < 60 ml/min, calciuria > 400 mg/día, o presencia de nefrolitiasis o nefrocalcinosis [166].

La paratiroidectomía mínimamente invasiva permite obtener tasas de curación elevadas (96,9 % [IC 95 %: 95,5 - 100]) en pacientes seleccionados, realizando una exploración cervical dirigida asistida por las pruebas de localización preoperatoria y confirmada mediante la determinación intraoperatoria de la PTH antes y después de la extirpación del adenoma [167]. En este contexto, la exploración radioguiada puede ser de utilidad para mejorar los resultados de este tipo de intervención [165].

### **Técnica con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI**

Consiste en la inyección de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI por vía periférica antes del inicio de la paratiroidectomía [168]. En el protocolo de alta dosis se administran de 20 - 25 mCi (740 - 925 MBq) de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI, lo que permite la captación de imágenes con una gammagrafía preoperatoria y la realización de la cirugía entre 1,5 y 3,5 horas más tarde [169]. En el protocolo de baja dosis se administra 1 mCi (37 MBq) de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI unos 10 minutos antes de la intervención quirúrgica lo que permite reducir el tiempo necesario previo a la intervención quirúrgica [170].

Posteriormente, el uso de una sonda gamma portátil permite guiar la disección intraoperatoria, ya que la glándula paratiroidea patológica presenta una mayor actividad radioactiva, facilitando así su localización [168].

### **Indicaciones y limitaciones**

La paratiroidectomía radioguiada puede estar indicada junto con otras técnicas intraoperatorias para facilitar la localización del tejido paratiroideo patológico. También puede ser de utilidad en las reintervenciones complejas [171].

No obstante, puede presentar limitaciones en los casos de [168]:

- Enfermedad multiglandular.
- Elevada captación del [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI por parte del tiroides, por ejemplo, por la presencia de nódulos tiroideos [172].
- Elevada captación del [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI por parte del tejido cardíaco.

## Resultados de la cirugía con [<sup>99m</sup>Tc]Tc sestaMIBI

La primera descripción de la técnica data de 1997, cuando Norman y Chheda [173] analizaron una serie de casos prospectiva de 15 pacientes. Realizaron una gammagrafía con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI previa a la intervención quirúrgica, y mediciones con la sonda gamma manual en los cuatro cuadrantes tiroideos previos a la incisión quirúrgica. La cirugía fue iniciada mediante incisiones de pequeño tamaño (2 cm) en la zona donde se esperaba localizar el adenoma, pudiendo localizarlo en 14 pacientes con un tiempo medio de 19 minutos (SD: 1,7). Tras la extirpación del adenoma, se producía una caída en la actividad radioactiva del campo quirúrgico. En el único paciente en el que esto no sucedió, se procedió a la realización de una exploración cervical bilateral, siendo finalmente diagnosticado de una hiperplasia de las cuatro glándulas.

En 1999, Murphy y Norman [169] publicaron los resultados de 345 pacientes en los que realizaron una cirugía radioguiada. Observaron que de las muestras extirpadas, la grasa, el tejido linfóide, y las glándulas paratiroides normales no presentaban una actividad radioactiva superior al 2,2 % de la actividad de fondo. Por el contrario, los adenomas de paratiroides tenían una actividad *ex vivo* de al menos un 18 % de la actividad de fondo, siendo la media de un 56 %. Esto les llevó a establecer la “regla del 20 %”, por la que definían el adenoma paratiroideo como cualquier tejido que presentara  $\geq 20$  % de la actividad radioactiva de fondo. En los pacientes con gammagrafía preoperatoria positiva (n: 300), se pudo evitar el uso del análisis anatomopatológico intraoperatorio y la determinación de PTH intraoperatoria en el 96,7 % (290/300) de los casos. Finalmente, con un seguimiento medio de 10,8 meses, la tasa de curación alcanzó un 99,5 % (342/345).

El grupo de García-Talavera *et al.* [174] evaluó en 63 pacientes el ratio *in vivo* apropiado para la determinación del tejido paratiroideo patológico. Objetivaron que un ratio *in vivo* superior a 1,15 presentaba una sensibilidad del 87 %, una especificidad del 95 % y un valor predictivo positivo del 97 %. Los pacientes con adenoma paratiroideo presentaban unos ratios superiores, con una media de 1,89 (SD: 0,83). No obstante, la cirugía radioguiada encontró dificultades en un 11 % de los casos, por la presencia de nódulos tiroideos hipercaptantes y por enfermedad multiglandular. Este grupo abogó además por la utilización simultánea de la determinación intraoperatoria de PTH para resolver los posibles problemas de localización.

El grupo de Rubello *et al.* ha sido otro de los equipos con interés en la cirugía paratiroidea radioguiada [170, 172, 175]. En su publicación de 2005 [172] analizó 384 pacientes consecutivos intervenidos por hiperparatiroidismo primario. Consideró que 277 de ellos podían ser candidatos a una paratiroidectomía radioguiada mínimamente invasiva ya que presentaban evidencia de un adenoma solitario en la gammagrafía con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI, sin nódulos tiroideos hipercaptantes, ni historia personal o familiar sospechosa de enfermedad multiglandular. En este subgrupo obtuvo un 96,8 % (268/277) de éxito con la cirugía, requiriendo la conversión a exploración cervical bilateral por: enfermedad multiglandular (4/277), carcinoma de paratiroides (2/277) o resección dificultosa (3/277). En los 107 pacientes en los que se planeó la realización de una exploración cervical bilateral la tasa de enfermedad multiglandular fue superior, de un 29 % (31/107).

Gencoglu *et al.* [176] comparó los dos protocolos de administración de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI disponibles en su estudio randomizado publicado en 2014. A los 32 pacientes del grupo de baja dosis se les administró 1 mCi, y fueron comparados con los 30 pacientes del grupo de alta dosis a los que se les administraron 15 mCi. Se consiguió la localización de todos los adenomas de paratiroides, sin diferencias entre protocolos en los ratios entre la actividad radioactiva del adenoma y del lecho quirúrgico. Por ello, los autores concluyeron a favor del protocolo de baja dosis, ya que redujo los tiempos de espera previos a la cirugía.

La cirugía radioguiada puede mejorar los resultados obtenidos con la monitorización intraoperatoria de la PTH. En el estudio de Lim *et al.* [177] de 2017 se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes intervenidos mediante cirugía radioguiada (127 casos) y con cirugía con determinación intraoperatoria de la PTH (171 casos). En el grupo de cirugía radioguiada la tasa de fracaso de la intervención fue del 6,3 % frente a un 11,7 % en el grupo del análisis intraoperatorio de la PTH, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Esta técnica también ha sido empleada en el hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica. Chen *et al.* [178] analizaron 37 pacientes a los que se les realizó una paratiroidectomía radioguiada frente a 30 pacientes a los que se les realizó una paratiroidectomía convencional. Todos ellos recibieron autotrasplante de paratiroides. En ambos grupos se consiguió una reducción de la PTH, con mejoría del dolor óseo y los síntomas de fatiga y mejoría de la densitometría ósea. En el grupo de la cirugía radioguiada se identificó un mayor número de casos de glándula paratiroidea ectópica (8/37 vs. 1/30).

El grupo de la cirugía radioguiada tuvo además un menor número de casos de recurrencia de hiperparatiroidismo secundario (1/37 vs. 5/30; 2,7 % vs. 16,6 %).

La paratiroidectomía radioguiada es particularmente útil en los casos complejos, como en el adenoma ectópico:

- Rubello *et al.* [172] indicó que mediante esta técnica había localizado 27 adenomas en el mediastino superior, 24 en localización retroesofágica o retrotraqueal y tres en la bifurcación carotídea.
- En el estudio de Mehrabibahar *et al.* [179] se intervinieron 87 pacientes, con una tasa de éxito del 98,85 % (86/87), de los que ocho (9,2 %) de ellos presentaron adenomas en mediastino superior, pudiendo ser detectados y extirpados.
- Dream *et al.* [180] evaluaron de forma retrospectiva la prevalencia de glándulas paratiroides ectópicas intratímicas en su serie de 2291 pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo primario, encontrando una tasa del 7 % (158/2291). De ellos, un 17 % (27/158) habían tenido una exploración cervical previa. En este grupo de pacientes la tasa de hiperplasia de paratiroides fue elevada, del 42 % (66/158). Todos los pacientes cumplieron criterios de curación después de la intervención radioguiada.

Por otra parte, la paratiroidectomía radioguiada también facilita la cirugía en pacientes intervenidos previamente:

- Rossi *et al.* [181] presentaron en el año 2000 sus resultados con la paratiroidectomía radioguiada en pacientes reintervenidos. Mediante esta técnica consiguieron localizar el 91 % (10/11) de las glándulas hiperfuncionantes, en porcentajes superiores a la gammagrafía o ecografía preoperatoria, el TC o la resonancia magnética (RM). En esta serie consiguieron la curación en todos los pacientes.
- Pitt *et al.* [182] publicó en 2009 los resultados en 110 pacientes con antecedentes de cirugía cervical. Mediante esta técnica pudo realizar un 70 % (77/110) de exploraciones unilaterales. La tasa de complicaciones fue baja, con un 2,7 % (3/110) de hipocalcemia transitoria y un 1,8 % (2/110) de lesión transitoria del nervio laríngeo recurrente. Se consiguió la curación en un 96 % (106/110) de los pacientes, con un seguimiento medio de 17 meses (SD: 2).

## ROLL y RSL en el hiperparatiroidismo

La técnica ROLL para la localización del adenoma paratiroideo emplea [<sup>99m</sup>Tc] unido a un macroagregado de albúmina humana, que se deposita guiado por ecografía en la lesión de interés. Esta técnica requiere la identificación del adenoma mediante las pruebas de localización morfológica y funcional. Esta técnica permite una mayor flexibilidad para realizar el marcaje de la lesión, y permite evitar la interferencia del tejido tiroideo [165].

Algunos de los estudios que han publicado resultados con la técnica ROLL son los siguientes:

- Sari *et al.* [183] publicaron en 2011 su experiencia con el marcaje de lesiones de paratiroides en pacientes con intervención cervical previa. En este estudio se empleó como radiofármaco el [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sulfuro de renio coloidal. Intervinieron a 18 pacientes, presentando en seis casos (33 %) adenomas ectópicos, y consiguiendo la curación en todos ellos.
- Ilgan *et al.* [184] evaluó en 2014 los resultados de la técnica ROLL para la cirugía de paratiroides en 22 pacientes, con un porcentaje del 18,2 % (4/22) de reintervenciones. Consiguieron localizar y extirpar el adenoma en todos los casos, cumpliendo todos los criterios de curación con una media de seguimiento de 15 meses (SD: 8). Como complicación postoperatoria, hubo cuatro casos de hipoparatiroidismo transitorio (18,2 %), sin complicaciones que afectaran al nervio laríngeo recurrente.
- El grupo de Urkan *et al.* [185] realizó un estudio retrospectivo con 45 pacientes sometidos a paratiroidectomía radioguiada según técnica ROLL, presentando un 15,6 % cirugía cervical previa. Se extirparon 42 adenomas únicos (93,3 %) y tres casos de doble adenoma (6,6 %), Consiguieron la curación en todos los pacientes (100 %). La complicación más frecuente fue el hipoparatiroidismo transitorio, presente en un 26,6 % (12/45) de los casos, sin casos de hipoparatiroidismo permanente o de lesión del nervio laríngeo recurrente.
- Soyly *et al.* [186] publicaron en 2020 un estudio observacional retrospectivo sobre 80 pacientes, de los que un 12,5 % (10/80) presentaban intervenciones previas. Consiguieron la localización del adenoma patológico en todos los casos, obteniendo un 100 % de curación, sin complicaciones relevantes.

La técnica RSL para la cirugía de paratiroides ha sido escasamente utilizada. La experiencia recogida en la literatura se encuentra en el estudio de de Danschutter *et al.* [7], en el que se procedió a la colocación de una semilla de  $^{125}\text{I}$  colocado mediante ecografía en 10 pacientes. Hubo dos casos de desplazamiento de la semilla, quedando una de ellas en el espacio prevertebral, por lo que no fue posible su recuperación. En relación a las complicaciones, se observó un hematoma en relación a la colocación de la semilla en cuatro casos, y hubo un episodio de parálisis transitoria del nervio laríngeo recurrente. Con estos resultados, los autores concluyeron a favor de la técnica, reservándola para casos complejos.

### 5.7. Cirugía tiroidea radioguiada

La cirugía está recomendada en las recurrencias del cáncer de tiroides ante la presencia de nódulos de más de 8 mm en el compartimento central o más de 10 mm en el compartimento lateral [187]. En las reintervenciones existe un mayor riesgo de complicaciones, como la lesión del nervio laríngeo recurrente o el hipoparatiroidismo postquirúrgico, que dependen de la extensión y la fibrosis inducida por la cicatrización de las cirugías previas [188]. Además, esta fibrosis puede dificultar la adecuada visualización e identificación de la recidiva [189]. En este contexto, la cirugía radioguiada puede ofrecer ayuda que facilite la cirugía [190].

En la cirugía radioguiada tiroidea se han utilizado diversos radionúclidos y radiofármacos:

- Radioyodo, en forma de yoduro de sodio ( $^{131}\text{I}$ NaI) [191].
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Tc-sestaMIBI [192].
- $^{18}\text{F}$ FDG [193].
- Técnica ROLL con la inyección en la lesión de interés de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  unido a un macroagregado de albúmina humana [194].
- Técnica RSL mediante la colocación de una semilla de  $^{125}\text{I}$  [8].

## Cirugía con [<sup>131</sup>I]NaI

Esta técnica aprovecha los efectos del radioyodo (<sup>131</sup>I]NaI) administrado de forma terapéutica para el tratamiento de la recidiva del cáncer de tiroides como radionúclido para la cirugía radioguiada. Según el protocolo de Travagli *et al.* [191], en el día 0 se procede a la administración de una dosis de 100 mCi (3,7 GBq) de [<sup>131</sup>I]NaI. En el día 4 se realiza una gammagrafía de cuerpo completo y de la región cervical empleando colimadores de alta energía, para proceder en el día 5 a la intervención quirúrgica empleando una sonda gamma manual. Finalmente, en el día 7 se realiza una gammagrafía de cuerpo completo para evaluar la actividad residual.

Los estudios relevantes en este campo han sido los siguientes:

- Travagli *et al.* [191] presentaron en 1998 una serie de 54 pacientes. La cirugía radioguiada fue exitosa en el 85,2 % (46/54) de la muestra, considerándose decisiva en 20 pacientes debido a la presencia de tumor en zonas de esclerosis de la cirugía previa o por presencia de captación tras los grandes vasos o en el mediastino. Los problemas aparecidos se debieron a la falta de diferencias de captación entre el fondo y el tejido tumoral (1/54), captación en la región paravertebral (3/54), captación por las glándulas submaxilares (2/54) o por el timo (2/54). Las complicaciones postquirúrgicas fueron un caso de lesión del nervio laríngeo recurrente (1/54; 1,9 %) y un hemomediastino (1/54; 1,9 %).
- Salvatori *et al.* [195] publicó en 2003 una serie de 10 casos empleando el mismo protocolo de Travagli *et al.* [191]. La técnica de cirugía radioguiada se consideró decisiva en dos pacientes, favorable en seis e irrelevante en otros dos casos. En este estudio, el 90 % de los pacientes presentaron curación locorregional.
- El grupo de Rubello *et al.* [196] mostró sus resultados con la cirugía radioguiada mediante [<sup>131</sup>I]NaI en un estudio publicado en 2007. Incluyó a 31 pacientes, considerándose la técnica decisiva en el 25,8 % de los casos (8/31), favorable en el 58 % (18/31) e irrelevante en el 19,3 % (6/31). En el análisis histopatológico, un 41,3 % (76/184) de las metástasis detectadas solo fueron evidentes mediante la cirugía radioguiada. En este estudio se consiguió la curación locorregional en el 80,6 % (25/31) de los pacientes.

### **Cirugía con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI**

El uso de [<sup>131</sup>I]NaI presenta limitaciones en los tumores que han perdido la sensibilidad al radioyodo, por lo que en estos casos se requiere el uso de otros radionúclidos [190].

El marcaje con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI fue descrito por Boz *et al.* [197] en 2001. Para ello, emplearon 20 mCi (740 MBq) de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI administrado dos horas antes de la cirugía en una paciente en la que los estudios previos con [<sup>131</sup>I]NaI habían resultado negativos. De este modo, pudieron extirpar una recidiva de un carcinoma folicular.

La serie más completa utilizando [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI ha sido la descrita por Rubello *et al.* [192], que publicó en 2007 un estudio con 58 pacientes con rastreo con [<sup>131</sup>I]NaI negativo y gammagrafía con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI diagnóstica de recidiva locorregional. Se procedió a la administración de 1 mCi (37 MBq) de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI en los 10 minutos previos al inicio de la cirugía. Los cirujanos consideraron muy útil la asistencia de la cirugía radioguiada en el 24,1 % (14/58) de los casos, útil en el 67,2 % (39/58) de los casos y poco relevante en el 8,7 % (5/58) restante. La cirugía radioguiada permitió localizar el 84 % (123/147) de los depósitos metastásicos, en cifras superiores a las de la ecografía y la gammagrafía. En este estudio no hubo complicaciones postquirúrgicas relevantes. Finalmente, con una media de seguimiento de 29,6 meses (SD: 13,5), el 74 % (43/58) se consideraron en curación completa, un 21 % (12/58) presentaron elevación de la tiroglobulina sin evidencia de enfermedad estructural y un 5 % (5/58) progresó con enfermedad metastásica.

No obstante, el [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI también presenta algunas desventajas, como es un lavado fisiológico rápido del radiotrazador y la ausencia de grandes diferencias entre la actividad radioactiva de la lesión de interés y el fondo [190].

### **Cirugía con [<sup>18</sup>F]FDG**

El PET con [<sup>18</sup>F]FDG es una técnica con elevada sensibilidad y especificidad para la detección de la recidiva o progresión metastásica del cáncer de tiroides en pacientes con rastreo corporal con [<sup>131</sup>I]NaI negativo [198]. Según el meta-análisis de Dong *et al.* [198] su sensibilidad es del 83,5 % (IC 95 %: 79,1 - 87,3) y su especificidad del 84,3 % (IC 95 %: 79,1 - 88,6). Estos resultados pueden mejorar con la adición del TC, de modo que la sensibilidad del PET-TC con [<sup>18</sup>F]FDG es del 86 % (IC 95 %: 79 - 91) y su especificidad es del 84 % (IC 95 %: 72 - 91), según el meta-análisis de Qichang *et al.* [199].

El primer estudio de interés en cirugía radioguiada con este radionúclido fue el publicado por Kraeber-Bodéré *et al.* [200] en 2005. Se incluyeron 10 pacientes con PET-TC con [<sup>18</sup>F]FDG previo indicativo de recidiva locorregional por cáncer de tiroides. Se procedió a la administración de 265 MBq de [<sup>18</sup>F]FDG entre 30 y 60 min previo a la cirugía, empleando posteriormente una sonda gamma manual con cristal de germanato de bismuto (BgO). En quirófano consiguieron la detección de todas las lesiones (100 %), consiguiendo una resección completa en el 70 % de ellos, sin complicaciones postquirúrgicas relevantes.

En el estudio de Curtet *et al.* [201] de 2007 se compararon las sondas gamma con cristal de BgO y con cristal de CsI(Tl) y colimador. Incluyeron siete pacientes, consiguiendo la escisión completa de las lesiones con criterios de curación en cinco de ellos (71,4 %). En este estudio, el cristal de CsI(Tl) con colimador asociado consiguió una mejor discriminación de las lesiones con respecto del fondo que el cristal de BgO.

Tras estos estudios se han descrito otros casos clínicos en los que se ha demostrado la utilidad de la cirugía radioguiada [202–204]. Sin embargo, desde 2007 solamente el estudio de Kim *et al.* [193] de 2011 ha publicado una serie con más de 10 pacientes. En este estudio se analizaron 12 pacientes, sobre los que se procedió a la administración de 363 MBq de [<sup>18</sup>F]FDG para la realización de un PET-TC una hora después de la inyección, y la cirugía radioguiada asistida con una sonda gamma de alta energía entre las dos y seis horas siguientes. Se consiguió la localización de todas las lesiones descritas en el PET-TC (100 %), junto con la presencia de metástasis adicionales en el 58,3 % (7/12) de los pacientes.

### **Cirugía mediante técnica ROLL**

La técnica ROLL ha sido ampliamente utilizada en la cirugía de la recidiva del cáncer de tiroides. El protocolo de marcado consiste en la inyección intralesional guiada por ecografía de entre 5 y 10 MBq de [<sup>99m</sup>Tc] unido a un macroagregado de albúmina humana. La comprobación del marcado puede realizarse mediante ecografía o mediante SPECT-TC. Posteriormente, se lleva a cabo la intervención quirúrgica asistida con una sonda gamma manual [190].

Algunos de los estudios publicados con esta técnica han sido los siguientes:

- Erbil *et al.* [194] realizó en 2010 un estudio prospectivo con 46 pacientes a los que se les realizó la técnica ROLL, empleando en este caso [<sup>99m</sup>Tc] unido a sulfuro de renio coloidal. No hubo complicaciones en relación a la punción. Se procedió a la extirpación de una única metástasis ganglionar en el 37 % (17/46) y a la extirpación de varias en el

63 % (29/46) restante. Hubo una tasa del 6,5 % (3/46) de hipoparatiroidismo transitorio y del 4,3 % (2/46) de parálisis transitoria del nervio laríngeo recurrente. Durante el seguimiento cumplieron criterios de curación un 58,7 % (27/46) de los casos, persistencia de elevación de la tiroglobulina sin lesión estructural un 17,4 % (8/46) y recidiva local un 10,8 % (5/46).

- Martino *et al.* [205] realizaron un estudio sobre 20 pacientes, a los que se les marcó un total de 50 ganglios linfáticos sospechosos. Consiguieron la localización y extirpación de todos los ganglios marcados, resultando el 76 % (38/50) de ellos metastásicos.
- Ilgan *et al.* [206] incluyeron ocho pacientes en su estudio, procediendo a la extirpación de 41 lesiones, siendo 28 de ellas metastásicas (68,3 %). En todos los casos la cirugía ROLL fue considerada útil por los cirujanos. No hubo complicaciones postquirúrgicas, exceptuando un caso que requirió la extirpación de ambos nervios laríngeos recurrentes por invasión tumoral. Se consiguió alcanzar la curación completa en el 75 % (6/8) de los casos salvo en dos pacientes metastásicos ya conocidos en el momento de la intervención quirúrgica.
- Terzioğlu *et al.* [207] publicaron en 2010 un estudio con 21 pacientes, de los que ocho de ellos fueron reintervenidos por carcinoma papilar de tiroides. La cirugía con técnica ROLL consiguió la detección de todas las lesiones de interés, consiguiéndose en todos los casos la escisión con márgenes libres. Entre las complicaciones solamente hubo un caso (4,7 %; 1/21) de hipoparatiroidismo transitorio.
- Borsò *et al.* [208] analizaron en 2013 los resultados tras la cirugía tiroidea radioguiada con técnica ROLL de 32 pacientes en 35 procedimientos, realizando una resección dirigida de la lesión en 12 de ellos (34,3 %) y una linfadenectomía radioasistida en el 65,7 % (23/35) restante. Se procedió al marcaje de 59 lesiones, consiguiendo la extirpación radioguiada de 56 de ellas (95 %), viéndose dificultada la localización en tres lesiones por la difusión del radiotrazador en el tejido. Se consiguió la extirpación completa de 58 lesiones (98 %), no siendo posible la resección de una de ellas por riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente. No hubo complicaciones relevantes tras la reintervención. Finalmente, con una mediana de seguimiento de 29 meses el porcentaje de pacientes libre de enfermedad fue del 59,4 % (19/32), con un 34,4 % (11/32) de recurrencia local, un 3,1 % (1/31) de recurrencia a distancia y un 3,1 % (1/31) de recurrencia local y a distancia.

- Bellotti *et al.* [209] comunicaron en 2013 sus resultados con 22 pacientes sometidos a con recidivas de carcinoma papilar de tiroides. Marcaron 39 ganglios patológicos, procediendo posteriormente a la extirpación quirúrgica de 61 ganglios linfáticos, debido a la presencia de grupos ganglionares o lesiones macroscópicamente sospechosas. No hubo complicaciones del procedimiento y todos los pacientes cumplieron criterios de curación.
- Giles *et al.* [210] realizó en 2014 un ensayo clínico randomizado comparando la cirugía radioguiada con técnica ROLL (11 pacientes) con la ecografía intraoperatoria (9 pacientes). Se consiguió la localización intraoperatoria de todas las lesiones de interés en ambos grupos. La tasa de curación completa fue del 100 % (11/11) en el grupo de la técnica ROLL y del 89 % (8/9) en el grupo de la ecografía, por ausencia de descenso de la tiroglobulina en un caso.
- Gulcelik *et al.* [211] publicaron en 2017 un estudio prospectivo con 20 pacientes sometidos a técnica ROLL. Se procedió al marcaje de una media de dos lesiones por paciente, consiguiendo la extirpación de todas las lesiones marcadas (40/40), de las que un 85 % (35/40) fueron metastásicas. Se procedió también a la extirpación de otras 56 lesiones sospechosas no marcadas, y se visualizaron 84 lesiones adicionales durante el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Entre las complicaciones hubo una fuga quilosa que remitió con tratamiento conservador (5 %).
- Tuncel *et al.* [212] incluyeron 29 pacientes en su estudio publicado en 2019. Se identificaron 60 lesiones metastásicas, de las que se intentó el marcaje en 43 de ellas. Se consiguió en el 95,3 % (41/43), fracasando en dos casos por difusión del radiofármaco y por imposibilidad de marcaje de una lesión calcificada. En el postoperatorio hubo dos casos (6,9 %) de fuga quilosa, un caso (3,4 %) de parálisis transitoria del nervio laríngeo recurrente y un caso (3,4 %) de parálisis permanente. Con una media de seguimiento de 29 meses (SD: 9,6), se consiguió la curación completa del 92 % (22/24) de los pacientes con carcinoma de tiroides, con un caso de respuesta bioquímica incompleta y un caso de respuesta estructural incompleta. En los cinco casos de recidiva de carcinoma medular de tiroides se consiguió la desaparición de las lesiones visibles en la ecografía.

## Cirugía mediante técnica RSL

La evidencia publicada de la cirugía radioguiada mediante técnica de localización con semilla radioactiva de  $^{125}\text{I}$  se limita a series con un número pequeño de pacientes. La primera de ellas fue publicada por Garner *et al.* [8] en 2018. Analizaron tres pacientes a los que se les colocó una semilla de  $^{125}\text{I}$  guiada por ecografía sobre la lesión de cáncer de tiroides. Se consiguió la resección R0 en dos pacientes (66 %), mientras que en el caso restante se declinó la realización de resección traqueal de acuerdo con el deseo del paciente.

Cambil *et al.* [189], del Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla) publicaron en 2019 una revisión de 10 casos sometidos a cirugía radioguiada por metástasis ganglionares de carcinoma de tiroides, con cuatro casos con cirugía *de novo* y seis casos en pacientes previamente intervenidos. Se realizó la colocación de la semilla una media de cuatro días antes de la intervención quirúrgica y no hubo problemas de desplazamiento de la semilla. En cuatro pacientes (40 %) se llevó a cabo una disección dirigida a la lesión de interés, mientras que el resto se procedió a la realización de una linfadenectomía que incluyó la semilla de  $^{125}\text{I}$ . Finalmente, solamente hubo un caso de hipoparatiroidismo transitorio.

Por último, en el estudio de Bortz *et al.* [213] de 2020 se analizaron seis pacientes sometidos a reintervención por metástasis de carcinoma papilar de tiroides. No hubo casos de migración de la semilla de  $^{125}\text{I}$ . Se consiguió la extirpación de todas las lesiones, encontrándose afectados los ganglios linfáticos en cinco pacientes y el tejido fibromuscular en uno de ellos. En relación a las complicaciones, dos pacientes presentaron una lesión transitoria del nervio laríngeo recurrente, recuperada en tres meses.

## 6. Cirugía radioguiada en el Hospital Universitario Ramón y Cajal

La colaboración entre los diferentes servicios quirúrgicos y el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Ramón y Cajal ha permitido la elaboración de numerosas comunicaciones a congresos y artículos científicos, en los que se resume la experiencia adquirida por la institución. Los estudios se han centrado fundamentalmente en la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela y en la cirugía radioguiada con semillas de <sup>125</sup>I.

### 6.1. Cirugía mamaria

La BSGC en cirugía de la mama ha sido ampliamente utilizada desde 2005 para la estadificación del cáncer de mama en pacientes con axila clínica y radiológicamente negativa. Según la comunicación de 2020 de García Chiloeches *et al.* [214], la positividad del ganglio centinela axilar en cirugía conservadora en el periodo 2018-2019 fue del 12 % (18/149), empleando la técnica OSNA y considerando macrometástasis la presencia de más de 15 000 copias de RNA de carga tumoral total, en cuyo caso estaba indicada la realización de linfadenectomía axilar. No obstante, aplicando los criterios de ACOSOG Z0011 [47] la proporción de linfadenectomía axilar podría incluso haberse reducido hasta el 4 % (6/149) dado que en cirugía conservadora con detección de hasta dos ganglios centinelas con macrometástasis el tratamiento aceptado es la radioterapia axilar, evitando así la realización de una linfadenectomía axilar.

El ganglio centinela también ha sido empleado en el CDIS. En la publicación de Collado *et al.* [215] se analizaron 65 pacientes con biopsia previa de CDIS, en las que se realizó BSGC por sospecha de tumor de alto grado, tamaño tumoral de más de 2 cm o indicación de mastectomía. De las 65 pacientes finalmente 43 (66,2 %) fueron un verdadero CDIS en la pieza quirúrgica. En este subgrupo, la tasa de positividad del ganglio centinela fue del 6,9 % (3/43). En el resto de la muestra la tasa de carcinoma microinvasivo fue del 10,7 % (7/65), con una tasa de positividad del ganglio del 28,5 % (2/7), mientras que la tasa de carcinoma ductal infiltrante fue del 23,1 % (15/65), con una tasa de positividad del ganglio del 40 % (6/15). En estos casos, hubiera sido necesaria una reintervención para la estadificación axilar, que se evitó gracias a BSGC en el primer acto quirúrgico.

Por otra parte, la realización del ganglio centinela muestra en ocasiones la presencia de metástasis ganglionares en la cadena mamaria interna. Según la carta al editor de García Villanueva *et al.* [216], de las 250 pacientes intervenidas entre octubre de 1999 y diciembre de 2006, 37 (14,8 %) de ellas presentaron una gammagrafía con captación en la cadena de la arteria mamaria interna. Se intentó la biopsia en 32 pacientes, siendo exitosa en 29 casos (90,6 %) y positiva en seis pacientes (20,7 %; 6/29). La positividad del ganglio centinela motivó un cambio en la estadificación de las pacientes y modificó el tratamiento adyuvante.

La localización de la lesión mamaria mediante semilla de  $^{125}\text{I}$  ha sido la técnica de elección desde su progresiva implantación a partir del año 2011, desplazando al arpón. En la experiencia inicial de Cabañas *et al.* [217] entre junio de 2011 y marzo de 2012 se intervinieron 54 pacientes, con semilla colocada por ecografía (46/54; 85,2 %) o por biopsia estereotáxica (8/54; 14,8 %). El procedimiento fue exitoso en el 81,5 % (44/54) de las pacientes, mientras que cuatro pacientes (7,5 %) requirieron nueva intervención por tumor multifocal, tres (5,5 %) por margen próximo y en tres (5,5 %) falló el procedimiento de localización.

El incremento en el número de casos de tumorectomía radioguiada se tradujo en una mejora de los resultados [218]. En el periodo incluido hasta el año 2015 se realizaron 218 tumorectomías guiadas por semilla de  $^{125}\text{I}$ , de las que se colocaron el 85,3 % (186/218) por ecografía, el 13,8 % (30/218) por mamografía y el 0,9 % (2/218) por una combinación de ambos procedimientos. La localización de la semilla resultó óptima en el 88 % (192/218) de los casos, quedó próxima a la lesión en el 7 % (15/218) de los casos y fracasó en el 5 % (11/218) restante. Se consiguió una reducción en la afectación del margen de resección quirúrgica con el incremento en el número de casos, desde un 27,6 % (34/123) en el periodo de 2012-2014 a un 7,6 % (5/66) en el año 2015. Del mismo modo, el porcentaje de parénquima mamario sano resecado se ha ido reduciendo con el incremento de la experiencia en la técnica, ajustando más la resección al volumen tumoral [219].

Los resultados de la localización guiada por semilla de  $^{125}\text{I}$  fueron comparados con la localización guiada por arpón en un estudio de casos y controles publicado por Puerta Vicente *et al.* [220]. Se analizaron 203 pacientes con tumorectomía guiada por semilla de  $^{125}\text{I}$  con 49 pacientes con tumorectomía guiada por arpón. En el grupo de la semilla de  $^{125}\text{I}$  se obtuvo una tasa de margen afecto del 8,9 % (18/203) frente a un 22,4 % (11/49) en el grupo del arpón,

con diferencias estadísticamente significativas. También hubo una menor tasa de reintervención en el grupo de la semilla de  $^{125}\text{I}$ , del 8,4 % (17/203), frente a un 24,5 % (12/49) en el grupo del arpón. Finalmente, no hubo diferencias significativas en el volumen de la pieza quirúrgica, el tiempo quirúrgico, la incidencia de complicaciones o la estancia hospitalaria.

La semilla de  $^{125}\text{I}$  ha sido igualmente empleada en el marcaje del ganglio centinela tras el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. En el estudio de Muñoz *et al.* [221] se recogieron seis pacientes a las que se les realizó el marcaje del ganglio afecto con clip antes del inicio del tratamiento neoadyuvante, colocando una semilla de  $^{125}\text{I}$  en el ganglio marcado previo al tratamiento quirúrgico. Se consiguió la localización del ganglio marcado en cinco casos (83,3 %), presentando una respuesta completa en cuatro de ellos (66,6 %), que fueron tratadas con radioterapia axilar. Se procedió a la realización de linfadenectomía en un caso con ganglio no localizado y en otro caso con afectación del ganglio marcado por micrometástasis.

## 6.2. Cirugía del melanoma

Los resultados de la BSGC en la cirugía del melanoma fueron objeto de estudio de la tesis doctoral del Dr. Cabañas Montero [222], que analizó los procedimientos realizados entre los años 1999 y 2017. Recogió 585 pacientes con melanoma de extremidades (265/585; 45,3 %), de tronco (246/585; 42 %) y de cabeza y cuello (74/585; 12,7 %). El procedimiento de localización del ganglio centinela fue exitoso en el 98,6 % (577/585) de los pacientes, con una media de 2,06 (SD: 1,1) ganglios extirpados. La tasa de positividad del ganglio centinela fue del 21,3 % (123/577). Ello motivó la realización de linfadenectomía en 110 pacientes, encontrándose otros ganglios afectados en 17 casos (15,5 %). Con un seguimiento medio de 75,6 meses en 582 pacientes, la proporción de pacientes libres de enfermedad fue del 80,58 % (469/582) mientras que la proporción de supervivientes fue del 86,6 % (504/582), siendo la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global inferior en el grupo de pacientes con ganglio centinela positivo.

La experiencia disponible en la BSGC radioguiada permitió la participación del centro en el estudio IMINEM, de Piñero-Madrona *et al.* [223], que evaluó la correlación entre la BSGC mediante técnica radioguiada y con el uso de un trazador ferromagnético. Se analizaron

60 pacientes, a los que se les extirparon 133 ganglios linfáticos. En el melanoma de cabeza, cuello y tronco se obtuvo una elevada tasa de concordancia en la detección del ganglio centinela mediante ambos trazadores, siendo del 95 % considerando el paciente y del 86 % considerando los ganglios extirpados. Del mismo modo, el grado de concordancia también fue elevado en el melanoma de extremidades, del 97 % considerando el paciente y del 93 % considerando los ganglios extirpados. El 13 % de los ganglios extirpados (17/133) tuvieron resultado positivo, con una concordancia del 100 % considerando el paciente y del 88 % considerando los ganglios extirpados. De este modo, los autores concluyeron favorablemente al uso del trazador ferromagnético como alternativa a la técnica radioguiada de BSGC.

### **6.3. Cirugía radioguiada del nódulo pulmonar**

Fra-Fernández *et al.* [224] publicaron en 2021 los resultados de la institución con la localización preoperatoria del nódulo pulmonar solitario mediante semilla de <sup>125</sup>I guiada por TC. Se analizaron 32 pacientes a los que se les colocaron 33 semillas para el marcaje de 34 nódulos pulmonares. La semilla se situó de forma exitosa en la lesión en el 87,5 % de los pacientes (28/32). Hubo cuatro casos de migración de la semilla a la cavidad pleural (12,5 %), pudiendo ser recuperadas durante la cirugía. Todos los procedimientos (100 %) pudieron ser completados por toracoscopia. La mayor parte de las complicaciones observadas fueron leves, con presencia de neumotórax en 14 pacientes (43,7 %) y hemorragia intraparenquimatosa en 13 pacientes (40,6 %). Solamente hubo un caso de neumotórax (3,1 %) que requirió drenaje con tubo de tórax.

### **6.4. Cirugía radioguiada del hiperparatiroidismo**

Barrasa *et al.* [225] analizaron en el año 2004 los resultados de la cirugía paratiroidea radioguiada con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI. Incluyeron 20 pacientes, que fueron comparados con 20 controles intervenidos mediante abordaje convencional. Se consiguió identificar adecuadamente el adenoma de paratiroides en 19 de los casos de cirugía radioguiada (95 %), con lo que se procedió a la realización de una cirugía con abordaje unilateral. Además, en el grupo de la cirugía radioguiada se redujeron los tiempos quirúrgicos y la estancia hospitalaria.

## 6.5. Cirugía tiroidea radioguiada

Vilar Tabanera *et al.* [226] recogió tres casos de disección cervical radioguiada con semilla de  $^{125}\text{I}$  en pacientes con recidiva de cáncer de tiroides. Se realizó una disección dirigida en dos casos, y una linfadenectomía central y lateral incluyendo la semilla de  $^{125}\text{I}$  en el caso restante. No hubo complicaciones postoperatorias, y en los tres casos se consiguió la curación completa con tiroglobulina indetectable.

## LOS TUMORES MESENQUIMALES

Los tumores mesenquimales son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas del mesodermo, tanto benignas como malignas [227]. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [228] los sarcomas de partes blandas suponen alrededor de 80 entidades distintas, según sus características morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares [229].

### 1. Epidemiología

Los tumores de partes blandas más frecuentes son benignos. Dentro de este grupo, los más habituales son los de estirpe lipomatosa, seguidos de los de estirpe fibrosa y vascular [230].

Los sarcomas son tumores poco frecuentes [227]. Según los datos de la *American Cancer Society* [231] se estima que los sarcomas de partes blandas suponen un 0,7 % de los tumores diagnosticados, mientras que los sarcomas óseos son solamente un 0,2 % del total de neoplasias. Según los datos del proyecto europeo RARECARE [232], la incidencia de los sarcomas de partes blandas es de 4,7 casos al año por cada 100 000 habitantes, siendo la incidencia de sarcomas óseos de 0,8 casos al año por cada 100 000 habitantes.

La localización más frecuente de las lesiones son las extremidades [227, 232], seguidas de los sarcomas viscerales, de útero, tronco superficial, piel, cabeza y cuello y retroperitoneo [232].

De acuerdo con los resultados del registro de tumores SEER [233], el tumor más frecuente es el fibrohistiocitoma (20 %), aunque esta categoría tiende a desaparecer gracias a la mejor definición de los tumores mediante técnicas histológicas e inmunohistoquímicas [234]. Tras ello, los más comunes son los leiomiomas (18 %), los sarcomas desdiferenciados (11,5 %) y los liposarcomas (10 %), presentando el resto de estirpes una prevalencia inferior al 5 % [233]. Los resultados del proyecto RARECARE [232] mostraron similares porcentajes en la proporción de leiomiomas y liposarcomas, con una mayor proporción de sarcomas desdiferenciados (18 %) y una menor proporción de fibrohistiocitoma maligno (8 %).

La incidencia de sarcomas de partes blandas aumenta con la edad, especialmente a partir de los 50 años [227]. Por sexos son más frecuentes en mujeres, debido a la influencia del leiomioma uterino [227]. Algunos subtipos histológicos son más habituales en edades más tempranas, como el rhabdomioma, con una edad media al diagnóstico de 15 años, el sarcoma de Ewing (24 años) o el sarcoma alveolar de partes blandas (25 años) [233].

## **2. Etiología**

En la génesis de los sarcomas de partes blandas intervienen diversos factores genéticos y ambientales, destacando los tumores asociados a síndromes genéticos, los provocados por tratamientos previos con quimioterapia o radioterapia y la exposición a determinados agentes ocupacionales [235].

### **2.1. Factores genéticos**

El síndrome de Li-Fraumeni es un síndrome de cáncer familiar de herencia autosómica dominante y elevada penetrancia, provocado por mutaciones en el gen de la proteína supresora de tumores P53. La variante más frecuente del síndrome se caracteriza por la herencia de una mutación del cromosoma 17p13.1, que codifica el factor nuclear de transcripción P53 [236]. Los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni tienen un elevado riesgo de desarrollar sarcomas de partes blandas como el rhabdomioma [237], osteosarcoma [237], cáncer de mama, leucemia y carcinoma corticosuprarrenal [236].

La poliposis adenomatosa familiar es un síndrome de poliposis de herencia autosómica dominante con diversos grados de penetrancia, debido a mutaciones en el gen supresor de tumores APC, del cromosoma 5 [238]. El síndrome se caracteriza por la aparición de múltiples pólipos en recto y colon desde la adolescencia precoz de modo que, sin tratamiento específico, prácticamente el 100 % de los pacientes desarrollan cáncer colorrectal alrededor de los 40 años [238]. Los pólipos adenomatosos también pueden aparecer en duodeno, con elevado riesgo de desarrollo de carcinoma duodenal, y en estómago, aunque en esta localización suelen ser pólipos de glándulas fúndicas benignos [239]. Los tumores desmoides son una importante causa de morbimortalidad en este síndrome, pudiendo crecer en pared abdominal, mesenterio y retroperitoneo, y presentar complicaciones graves como: obstrucción intestinal,

perforación intestinal, ureterohidronefrosis o complicaciones isquémicas [240]. Otras manifestaciones del síndrome son lesiones cutáneas como fibromas o quistes epidermoides, el angiofibroma nasofaríngeo, los osteomas mandibulares, las alteraciones dentarias, el cáncer de tiroides o el hepatoblastoma en menores de 5 años [241].

El retinoblastoma es una enfermedad producida por la mutación heredada o *de novo* del gen supresor de tumores Rb1, del cromosoma 13q14 [242]. El retinoblastoma es el tumor ocular más frecuente de la infancia [243]. Suele diagnosticarse en los primeros dos años de vida, aunque los casos de retinoblastoma bilateral pueden ser incluso más precoces [243]. Los signos y síntomas en estadios iniciales son leucocoria y estrabismo [243], mientras que los estadios avanzados presentan afectación extraocular y un riesgo elevado de enfermedad metastásica [242]. Los supervivientes del retinoblastoma tienen predisposición al desarrollo de segundas neoplasias a lo largo de la vida, especialmente en relación con los tratamientos de radioterapia [244]. Entre los posibles tumores destacan el osteosarcoma [244] y sarcomas de partes blandas como el leiomiomasarcoma, fibrosarcoma o el rabdomiosarcoma [245].

## **2.2. Sarcomas inducidos por radioterapia o quimioterapia**

La incidencia de sarcoma tras el tratamiento con radioterapia es inferior al 1 %, situándose según datos del registro SEER en el 0,01 % (242/1 884 469) [246]. En adultos, los tumores más asociados al desarrollo de segundas neoplasias inducidas por radioterapia son los tumores de mama y los de cabeza y cuello [246]. En la infancia, las segundas neoplasias se asocian al linfoma de Hodgkin, los tumores de síndromes genéticos, los tumores óseos y los sarcomas de partes blandas [247].

El incremento de las dosis de radioterapia es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de segundos sarcomas, fundamentalmente a partir de los 40 Gy [248]. Además, el riesgo es mayor en aquellos pacientes diagnosticados de su primera neoplasia en edades tempranas, especialmente en menores de cuatro años [249].

El diagnóstico del sarcoma radioinducido requiere la realización de una biopsia que confirme que el tumor presente es de diferente estirpe al tumor primario, siendo habitualmente tumores de alto grado [250]. Por subtipos histológicos, en la mama predomina

el angiosarcoma [251], mientras que los tumores de cabeza y cuello se asocian posteriormente al desarrollo de osteosarcoma, fibrosarcoma y sarcoma pleomórfico desdiferenciado [252].

El tratamiento de estas lesiones requiere una cirugía de resección completa con márgenes amplios, con posibilidad de tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia en función de los tratamientos previos recibidos [250]. La supervivencia del sarcoma radioinducido suele ser inferior a la del sarcoma primario [253]. En el sarcoma radioinducido de la mama la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es del 35 %, mientras que la supervivencia global a los 5 años se encuentra entre el 27 % y el 48 % [251]. En el sarcoma radioinducido de cabeza y cuello, la supervivencia a los 5 años se encuentra entre el 24,2 % y el 38,2 % [254].

El tratamiento con dosis altas de agentes alquilantes y antraciclinas se ha asociado al desarrollo de sarcomas en la población pediátrica [249]. Además, estos fármacos pueden reducir el intervalo necesario para la aparición del sarcoma radioinducido [255].

### **2.3. Factores ocupacionales**

Existe asociación entre algunos subtipos histológicos de sarcoma y determinados agentes ocupacionales. El monómero de cloruro de vinilo es un gas empleado para la producción de polímero de cloruro de polivinilo (PVC), ampliamente utilizado como plástico [256]. La exposición ocupacional a esta sustancia se ha asociado al desarrollo de angiosarcoma hepático en varias cohortes de trabajadores: en Porto Marghera (Italia) [257], Reino Unido [258] y Estados Unidos [259]. Este riesgo es además superior con una mayor exposición al agente causal [257, 259].

Los herbicidas del grupo fenoxi y los del grupo de los clorofenoles también se han asociado al desarrollo de sarcomas de partes blandas [260]. En el análisis de los estudios de casos y controles publicados sobre el tema realizado en el meta-análisis de Edwards *et al.* [260] de 2021, estas sustancias se asociaron a la incidencia de sarcomas de partes blandas con un OR de 1,85 (IC 95 %: 1,22 - 2,82). Este meta-análisis no encontró relación al analizar los estudios de cohortes, que presentaban un RR de 0,90 (IC 95 %: 0,81 - 1,00), lo que se atribuyó a que los estudios realizados fueron de base poblacional, sin tener en cuenta la exposición individual a los herbicidas previamente mencionados.

Las dioxinas son contaminantes de los herbicidas clorofenoxi, producidos también en la combustión de las incineradoras, en la industria metalúrgica o en el blanqueamiento de papel [261]. La exposición a dioxinas se ha asociado con un incremento en la mortalidad por sarcomas de partes blandas, como en el meta-análisis de Edwards *et al.* [260]. De los estudios recogidos por este autor destaca el publicado por Kogevinas *et al.* [262] en 1997, que encontró una mortalidad por sarcomas de partes blandas cercana al doble de lo esperado para la población al analizar 21 863 trabajadores con exposición ocupacional a dioxinas.

### **3. Clínica**

Las lesiones de partes blandas son frecuentes, y suelen tratarse habitualmente de tumoraciones benignas de estirpe lipomatosa [263]. Sin embargo, la presencia de los siguientes signos y síntomas debe hacer sospechar de la presencia de un tumor maligno de partes blandas:

- Tamaño superior a 5 cm [229, 263, 264].
- Aumento progresivo de tamaño [263, 264].
- Dolor en relación con la lesión [263, 264].
- Localización profunda [229, 264].

No obstante, los sarcomas pueden ser asintomáticos, lo que puede retrasar el diagnóstico de la lesión [265]. En ocasiones, el inicio del estudio de la lesión comienza durante una consulta médica por otras causas (8,8 %), tras un traumatismo en la zona (5,9 %) o por hallazgos incidentales en pruebas de imagen (4,9 %) [265].

### **4. Diagnóstico**

La mayor parte de las consultas por sarcoma suelen iniciarse en los sistemas de atención primaria [265]. Estos pacientes deben ser derivados a centros de atención especializada con experiencia en sarcomas de forma temprana, para comenzar el estudio apropiado de la lesión [229, 263, 266].

#### 4.1. Pruebas de imagen

La ecografía suele ser la prueba inicial para evaluar lesiones de bajo riesgo y establecer si se trata de un simple lipoma [263]. La ecografía permite estimar el tamaño de la lesión, su relación con respecto a planos profundos y evaluar la vascularización mediante ecografía doppler, ya que la hipervascularización suele ser indicativa de malignidad [267].

La resonancia magnética es la prueba de imagen recomendada en los sarcomas de extremidades y de pared torácica y abdominal (Figura 15) [229, 266]. Las características asociadas a los sarcomas de alto grado son [268]:

- La presencia de áreas de necrosis tumoral.
- Heterogeneidad superior al 50 % de la intensidad de la señal en las imágenes potenciadas en T2.
- Realce peritumoral con la inyección de gadolinio en secuencias potenciadas en T1, que sobrepasa los límites aparentes del tumor sin provocar efecto masa.

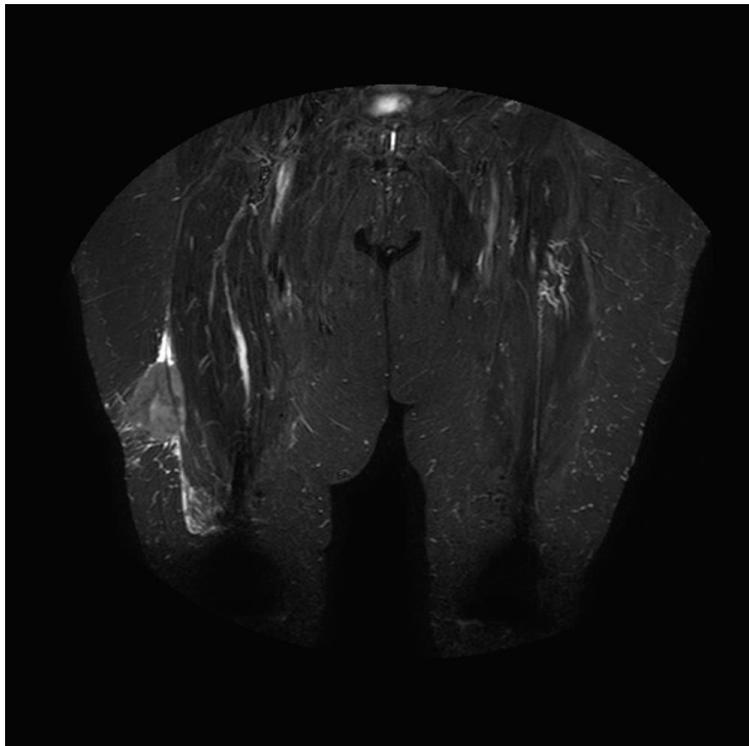


Figura 15. Resonancia magnética en secuencia STIR de sarcoma pleomórfico en muslo derecho

El TC con contraste intravenoso es la prueba de elección en los sarcomas retroperitoneales (Figura 16) [229, 266, 269]. Puesto que la mayoría de los sarcomas

retroperitoneales son liposarcomas, suelen caracterizarse por la presencia de anomalías macroscópicas en la grasa retroperitoneal. En el liposarcoma de bajo grado, la grasa puede adoptar un carácter expansivo, mientras que el liposarcoma de alto grado puede mostrar septos y zonas con elementos sólidos.



Figura 16. Tomografía computarizada de liposarcoma desdiferenciado retroperitoneal derecho

Otras formas de presentación posibles son la presencia de una gran masa sólida, heterogénea con necrosis, como en el leiomioma de vena cava, o un tumor bien circunscrito con vascularización adyacente prominente, como en el tumor fibroso solitario [270]. Finalmente, la RM en los sarcomas retroperitoneales permite evaluar la afectación pélvica o la relación del tumor con estructuras neurovasculares en caso de dudas con el TC [269].

El estudio de extensión habitual suele requerir la realización de un TC toracoabdominopélvico [229, 263, 266, 269]. Algunos tumores pueden requerir pruebas específicas, como son:

- El sarcoma epitelial, el sarcoma de células claras, el sarcoma sinovial [263] y el angiosarcoma pueden presentar metástasis ganglionares, por lo que se recomienda la evaluación dirigida de las áreas ganglionares con TC, RM o incluso o incluso [<sup>18</sup>F]FDG PET-TC [229].
- El sarcoma alveolar y sarcoma de células claras presentan una incidencia aumentada de metástasis cerebrales, por lo que se recomienda la realización de RM cerebral [229, 263]
- El liposarcoma mixoide suele presentar metástasis extrapulmonares de difícil detección mediante TC o [<sup>18</sup>F]FDG PET-TC, por lo que puede estar indicada la realización de una RM de cuerpo completo en la estadificación y en el seguimiento [229, 263, 271].

El [<sup>18</sup>F]FDG PET-TC no se recomienda de rutina como prueba de estadificación [229, 263, 269]. Permite discriminar entre sarcomas de bajo y alto grado [272, 273], localiza la zona más representativa para la obtención de una biopsia [266], aporta información sobre la respuesta a la terapia neoadyuvante [272, 273], indica el pronóstico oncológico [274], puede evaluar la presencia de metástasis en subtipos histológicos de alto riesgo [272, 273] y valora la presencia de tejido tumoral viable en casos de recidiva locorregional [272].

## 4.2. Biopsia

El siguiente paso tras la realización de las pruebas de imagen suele ser la obtención de una biopsia, realizándose habitualmente una BAG de 14 o 16G [229, 263, 266, 267, 269].

Se recomienda que la biopsia se realice por la zona más próxima al tumor, planificando el punto de entrada para que pueda ser extirpado durante la cirugía [229, 263, 266, 267]. En algunos casos puede ser necesaria la realización de una biopsia incisional [229, 263, 266], o incluso una biopsia escisional en caso de que la lesión sea de pequeño tamaño [229]. La proporción de pacientes que pueden presentar depósitos tumorales tras la realización de una BAG puede llegar a ser del 20 %, como en el estudio realizado por Turkoz *et al.* [275] con

pacientes con osteosarcoma de miembros inferiores. Otros estudios, como el de Ribeiro *et al.* [276] han mostrado proporciones similares, del 22,2 % en la realización de BAG; pero mayores con la realización de biopsia incisional, del 57,1 %.

En el sarcoma retroperitoneal el riesgo de contaminación del trayecto de biopsia se considera mínimo, por lo que no se debe evitar la realización de BAG en estos casos [229, 269, 270]. Se recomienda el abordaje retroperitoneal, evitando la BAG por abordaje transabdominal [270] o la realización de una biopsia incisional por laparotomía o laparoscopia [269]. En el estudio de Van Houdt *et al.* [277] la proporción de metástasis en el trayecto de la biopsia fue del 2 % (5/255), siendo todos los casos una biopsia transabdominal. Cifras inferiores se consiguieron en el estudio de Berger-Richardson *et al.* [278], en el que solamente hubo un caso de implante en el tracto de la biopsia de 358 biopsias realizadas, lo que supuso un 0,28 %. Finalmente, el estudio poblacional de Straker *et al.* [279] mostró que los pacientes con biopsia previa presentaban un mejor manejo del sarcoma, con mayor proporción de tratamiento neoadyuvante y sistémico, mayor proporción de resección radical y resección libre de enfermedad, lo que permitía una mayor supervivencia global.

La biopsia obtenida debe ser leída por un patólogo experto para poder incluir la lesión en uno de los subtipos histológicos de la clasificación de la OMS [228, 229, 263, 266]. El diagnóstico morfológico puede apoyarse en el análisis inmunohistoquímico y molecular en casos en el diagnóstico histológico sea equívoco, la presentación del caso sea inusual o los hallazgos tengan un valor pronóstico o terapéutico [229]. Algunos de los marcadores inmunohistoquímicos empleados son [280]:

- La desmina es indicativa de los tumores de estirpe miogénica. Se encuentra expresado en el rhabdomyosarcoma y, en menor medida, en el leiomyosarcoma.
- El antígeno S100 y los neurofilamentos sugieren la presencia de un tumor de la vaina perineural, aunque también se encuentran en los tumores con diferenciación melanocítica. Está presente en el sarcoma de células claras y en los tumores de células epitelioides perivasculares (PEComas).
- La citoqueratina permite el diagnóstico diferencial entre el sarcoma sinovial y el sarcoma epitelioides, que expresan esta proteína, y el fibrosarcoma, que no la expresa.
- El antígeno relacionado con el factor VIII se expresan en tumores de origen endotelial.

En los sarcomas de partes blandas existen numerosas alteraciones moleculares descritas [266]. Algunas de las más relevantes son las siguientes:

- El sarcoma de Ewing se caracteriza por presentar una translocación balanceada en el gen EWSR1, que codifica un factor de transcripción quimérico capaz de provocar una desregulación de la expresión génica [281]. El gen de fusión más frecuente es EWSR1-FLI1, que aparece en un 85 % de los sarcomas de Ewing, seguido de el gen EWSR1-ERG, presente en un 10 % [282].
- El gen PAX3/7-FOXO1 es patognomónico del rhabdomyosarcoma alveolar [283]. Esto permite el diagnóstico diferencial con el rhabdomyosarcoma embrionario, que no muestra esta alteración [284]. Se genera por una translocación cromosómica por la que se fusionan el dominio de unión al ADN PAX3 o PAX7 con el dominio de transactivación FOXO1. La oncoproteína de fusión resultante del gen PAX3/7-FOXO1 es capaz de aumentar la expresión de determinados genes diana, aumentando la proliferación celular, reduciendo la diferenciación miogénica y promoviendo su capacidad de invasión celular [285].
- El liposarcoma diferenciado y el liposarcoma desdiferenciado suelen caracterizarse por presentar neocromosomas lineales y circulares, cromosomas marcadores gigantes y cromosomas en anillo. Su composición es variable, pero suelen incluir alteraciones en el cromosoma 12q13-15, donde se encuentran múltiples copias de los oncogenes MDM2 y CDK4 [281]. El gen MDM2 codifica un inhibidor del gen supresor de tumores P53, impidiendo su transcripción y provocando su degradación, lo que lleva a la continuación del ciclo celular e inicia el desarrollo del tumor [286]. La amplificación del gen CDK4 inactiva la proteína del retinoblastoma, provocando la progresión del ciclo celular [286]. Como marcadores moleculares son útiles para establecer el diagnóstico diferencial entre el liposarcoma diferenciado y las lesiones lipomatosas atípicas, o filiar como liposarcoma desdiferenciado un sarcoma pleomórfico [281].

Una vez obtenido el subtipo histológico es fundamental conocer el grado tumoral dado su valor predictivo y pronóstico [229]. Se recomienda el uso de la clasificación de la *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) [229, 263, 266], que clasifica los tumores según su grado de diferenciación, grado de necrosis e índice mitótico [287], otorgando puntos según la siguiente tabla [263]:

Diferenciación tumoral		Necrosis		Mitosis en 10 campos de gran aumento	
1	Buena	0	Ausente	1	< 10
2	Moderada	1	< 50 %	2	10 - 19
3	Pobre	2	≥ 50 %	3	≥ 20

El resultado es el grado tumoral, calculado de la siguiente forma:

- Grado 1: ≤ 3 puntos
- Grado 2: 4 o 5 puntos
- Grado 3: ≥ 6 puntos

### 4.3. Estadificación

El sistema de estadificación más empleado es la clasificación TNM de la AJCC [23], que define la T según el diámetro máximo del tumor, la N en función de la presencia de metástasis ganglionares y la M según la presencia de metástasis a distancia. Para establecer el estadio se emplean estas tres variables y el grado tumoral de la clasificación FNCLCC. Se emplean clasificaciones diferenciadas para el sarcoma de cabeza y cuello, el sarcoma de tronco y extremidades, el sarcoma visceral y el sarcoma de retroperitoneo.

La clasificación TNM del sarcoma de tronco y extremidades y del sarcoma retroperitoneal es común, y es la siguiente:

<b>T</b>	<b>Tumor primario</b>
<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario
<b>T1</b>	Tumor de $\leq 5$ cm en su diámetro máximo
<b>T2</b>	Tumor de $> 5$ cm pero $\leq 10$ cm en su diámetro máximo
<b>T3</b>	Tumor de $> 10$ cm pero $\leq 15$ cm en su diámetro máximo
<b>T4</b>	Tumor de $> 15$ cm en su diámetro máximo
<b>N</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales</b>
<b>N0</b>	Sin metástasis regionales, o estado desconocido
<b>N1</b>	Presencia de metástasis ganglionares regionales
<b>M</b>	<b>Metástasis</b>
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia
<b>M1</b>	Presencia de metástasis a distancia

Mientras que su clasificación por estadios es:

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Grado tumoral</b>
<b>Estadio IA</b>	T1	N0	M0	G1/GX
<b>Estadio IB</b>	T2/T3/T4	N0	M0	G1/GX
<b>Estadio II</b>	T1	N0	M0	G2/G3
<b>Estadio IIIA</b>	T2	N0	M0	G2/G3
<b>Estadio IIIB</b>	T3/T4	N0	M0	G2/G3
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

La clasificación TNM para el sarcoma visceral presenta diferencias con respecto a la previa y no tiene clasificación por estadios. La clasificación TNM y es la siguiente:

<b>T</b>	<b>Tumor primario</b>
<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>T1</b>	Tumor confinado a un órgano
<b>T2</b>	Tumor que se extiende al tejido más allá del órgano
T2a	Invade la serosa o el peritoneo visceral
T2b	Se extiende más allá de la serosa
<b>T3</b>	Invade otro órgano
<b>T4</b>	Invasión multifocal
T4a	2 focos
T4b	Entre 3 y 5 focos
T4c	> 5 focos
<b>N</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales</b>
<b>N0</b>	Sin metástasis regionales, o estado desconocido
<b>N1</b>	Presencia de metástasis ganglionares regionales
<b>M</b>	<b>Metástasis</b>
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia
<b>M1</b>	Presencia de metástasis a distancia

Puesto que la clasificación TNM presenta una relevancia clínica limitada [229, 280], se recomienda el uso de nomogramas que aporten más información pronóstica. En el sarcoma retroperitoneal, por ejemplo, los nomogramas también tienen en cuenta: la edad del paciente, el subtipo histológico, la presencia de tumor multifocal y el resultado de la resección [288].

## 5. Tratamiento

### 5.1. Cirugía

La cirugía es el estándar habitual de tratamiento en los sarcomas de partes blandas localizados de los pacientes adultos, siendo el objetivo la obtención de una resección completa con un margen de tejido sano [229, 263, 266].

Los márgenes de resección se definen según la clasificación de tumor residual [289], que indica la presencia o no de tumor en el borde de resección:

- R0: resección completa, ausencia de tumor en el borde de resección.
- R1: presencia de tumor microscópico residual.
- R2: presencia de tumor macroscópico residual.

No obstante, según la clasificación de la *Union for International Cancer Control* (UICC) el margen R0 requiere más de 1 mm de tejido sano alrededor del tumor, mientras que se considera como resección R1 aquella en la que el tumor se encuentra a menos de 1 mm [290].

Otra valoración de los márgenes quirúrgicos es la descrita por la *Musculoskeletal Tumor Society* (MSTS), adaptada de la clasificación de Enneking [291], que clasifica la resección quirúrgica en:

- Intralesional: se realiza la resección a través del tumor.
- Marginal: se realiza a través de la pseudocápsula o de la zona reactiva del tumor.
- Amplia: se realiza a través de tejido normal, respetando la pseudocápsula.
- Radical: se reseca todo el compartimento anatómico.

En la obtención de un margen adecuado también resulta de interés la estructura que delimite el sarcoma, siendo preferible que se trate de la fascia muscular, la adventicia vascular, la vaina perineural o el periostio [229]. En casos individualizados es posible aceptar una resección R1 de forma planeada para respetar estructuras críticas [263], puesto que en estos casos la recurrencia es menor a la observada en los casos de margen positivo no planeado [292]. No obstante, los casos en los que se prevea que puede ser difícil conseguir una resección R0 se pueden beneficiar del tratamiento con radioterapia neoadyuvante [229, 266].

En presencia de un margen afecto por tumor se debe considerar la reintervención quirúrgica para tratar de obtener una resección R0, valorando la biología tumoral y la morbilidad asociada al procedimiento [229, 263, 266]. La realización de una cirugía de resección con márgenes adecuados permite obtener una mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en estos pacientes [293, 294].

La amputación del miembro afecto puede ser en ocasiones la única cirugía posible para conseguir márgenes adecuados [229, 263, 266]. Estos pacientes deben ser cuidadosamente evaluados por equipos multidisciplinares para proponer alternativas de tratamiento neoadyuvante que permitan preservar la extremidad [229].

La recidiva local del sarcoma puede beneficiarse del tratamiento quirúrgico siguiendo los mismos principios que los tumores primarios, aunque se recomienda valorar en estos casos la administración de radioterapia y quimioterapia [229]. Se recomienda proceder al tratamiento quirúrgico en aquellos tumores con mejor perfil histológico, con respuesta al tratamiento neoadyuvante o con intervalo libre de enfermedad de al menos un año tras la cirugía inicial [263].

El tratamiento quirúrgico del tumor primario puede considerarse en los pacientes con enfermedad metastásica [229, 266]. Se recomienda iniciar el tratamiento con quimioterapia y proceder posteriormente a la resección quirúrgica en caso de respuesta del tumor [229]. Los pacientes que más pueden beneficiarse de la cirugía son aquellos con enfermedad oligometastásica y tumor primario resecable [266].

## **5.2. Radioterapia**

Se recomienda el tratamiento con radioterapia en los pacientes con alto riesgo de recurrencia local [295], en la que influyen:

- La resección completa de la lesión frente a la presencia de tumor residual [229, 295].
- El grado tumoral, por lo que suele estar recomendada en los sarcomas grado 2 y 3 de la clasificación FNCLCC [229].
- El subtipo histológico, ya que algunos tumores como el liposarcoma mixoide, el condrosarcoma mixoide extraesquelético y el mixofibrosarcoma se benefician en gran medida del tratamiento con radioterapia [229, 295].

Es preferible la administración de la radioterapia de forma neoadyuvante [229, 266, 295], especialmente en los casos en los que se anticipe el riesgo de tener un margen afecto [295] o se requiera preservar una estructura crítica en íntimo contacto con el sarcoma [229], ya permite tratar la enfermedad microscópica de la zona reactiva peritumoral [296]. También se recomienda en los casos de resección de sarcoma no planeada con margen afecto, previo a la realización de una cirugía de re-resección [295].

La radioterapia neoadyuvante se asocia a una mayor proporción de complicaciones de la herida quirúrgica en el periodo postoperatorio temprano [297]. Sin embargo, puesto que el campo de irradiación es más pequeño que en el tratamiento adyuvante, la radioterapia neoadyuvante se asocia a una menor tasa eventos tardíos, como fibrosis, edema óseo y rigidez articular [229, 266].

La radioterapia adyuvante está recomendada ante la presencia de datos histológicos adversos no previstos en el estudio final de la pieza quirúrgica, tales como: márgenes afectados, invasión de la fascia muscular, neoplasia de mayor grado que el inicialmente diagnosticado o multifocalidad del tumor [295].

La radioterapia intraoperatoria permite la administración de una dosis elevada de radiación sobre las zonas de mayor riesgo, en un campo de irradiación más reducido que la radioterapia externa. Permite tasas de control local elevadas, de entre el 83 y el 93 %, con elevada proporción de conservación de la extremidad (81 - 100 %) y buenos resultados funcionales (81 - 100 %). Entre los riesgos de la técnica se encuentra la neuropatía, que aumenta con dosis superiores a 12,5 Gy, y las fracturas óseas [298].

Las dosis recomendadas son [295]:

- En radioterapia neoadyuvante: 50 Gy fraccionados en 25 sesiones.
- En radioterapia adyuvante: 50 Gy fraccionados en 25 sesiones o 50,4 G en 28 sesiones sobre el volumen diana clínico (CTV: *Clinical Target Volume*), con una dosis adicional sobre un volumen reducido de:
  - 10 Gy en caso de márgenes negativos.
  - Entre 10 - 16 Gy en caso de márgenes microscópicos positivos.

La radioterapia no se recomienda en pacientes con bajo riesgo de recurrencia local [295]. Por ello, no suele ser necesaria en los casos de resección completa de un sarcoma de bajo grado con márgenes adecuados [229, 263, 266], sarcomas de pequeño tamaño o superficiales [295], ni en los casos en los que se realice una resección radical del compartimento afecto en un sarcoma localizado [229, 263]. Tampoco está recomendada la irradiación sistemática de cadenas ganglionares [295].

### 5.3. Quimioterapia

Se recomienda el tratamiento con quimioterapia en el sarcoma localizado de tronco y extremidades de forma adyuvante o neoadyuvante en casos de alto riesgo, fundamentalmente en tumores de alto grado [229, 266]. No obstante, existen estudios contradictorios en la literatura sobre los resultados de dicho tratamiento [229, 266].

#### Quimioterapia adyuvante

El tratamiento con quimioterapia adyuvante se ha asociado a una disminución en el riesgo de recidiva local, a distancia y en la supervivencia global. Según la revisión sistemática de Pervaiz *et al.* [299] de 2008, el uso de regímenes de quimioterapia basados en la doxorrubicina, especialmente en combinación con ifosfamida, se asoció a un menor riesgo en las tres variables, que fue:

- Recurrencia local: OR 0,73 (IC 95 %: 0,56 - 0,94)
- Recurrencia a distancia: OR 0,67 (IC 95 %: 0,56 - 0,82)
- Supervivencia global: OR 0,77 (IC 95 %: 0,64 - 0,93)

Zer *et al.* [300] analizó en una revisión sistemática de 2018 el tipo de quimioterapia, encontrando que los tratamientos con varios agentes quimioterápicos presentaban una mejor supervivencia libre de progresión (HR 0,86 [IC 95 %: 0,73 - 1,00]; p: 0,05) y supervivencia global (HR 0,79 [IC 95 %: 0,65 - 0,97]; p: 0,02) que los tratamientos con un solo fármaco.

Sin embargo, otros estudios como la revisión sistemática de Istl *et al.* [301] en 2019 no han demostrado este beneficio. En esta revisión el tratamiento con quimioterapia no mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión (HR 0,80 [IC 95 %: 0,44 - 1,47]) o en la supervivencia global a 5 años (HR 0,67 [IC 95 %: 0,40 - 1,13]).

Finalmente, el estudio de Le Cesne *et al.* [302] es uno de los estudios más relevantes en el campo de la quimioterapia adyuvante en el sarcoma localizado de partes blandas de tronco y extremidades. En este artículo se realizó un análisis conjunto de dos ensayos clínicos dirigidos por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) que compararon el tratamiento con quimioterapia adyuvante frente a la observación. Se evidenció que el tratamiento con quimioterapia estaba asociado a una mayor supervivencia libre de recidiva (HR 0,74 [IC 95 %: 0,60 - 0,92]), pero no se asociaba a una mayor supervivencia global en la población a estudio. En el análisis de subgrupos no hubo diferencias en la supervivencia global en los pacientes con resección radical con o sin tratamiento quimioterápico. No obstante, los pacientes con una resección marginal sí se beneficiaban del tratamiento adyuvante, puesto que presentaban mayor supervivencia global (HR 0,64 [IC 95 %: 0,42 - 1,00]).

### **Quimioterapia neoadyuvante**

El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante se puede considerar en tumores de alto grado o localmente avanzados, con el objetivo de mejorar su resecabilidad [229, 266].

El primer estudio que analizó el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante fue el publicado por Gortzak *et al.* [303] en el año 2001. Incluyó a 67 pacientes con tratamiento neoadyuvante con doxorrubicina e ifosfamida, que fueron comparados con 67 pacientes sometidos a cirugía directa. La tasa de resección completa fue similar en ambos grupos, del 91 % (58/64) en el grupo de tratamiento neoadyuvante y del 88 % (57/65) en el grupo de la cirugía directa. Con una mediana de seguimiento de 7,3 años, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años entre los grupos de tratamiento neoadyuvante y cirugía directa (56 % vs. 52 %), ni en la supervivencia global (65 % vs. 64 %).

Grobmyer *et al.* [304] publicó en 2004 el análisis retrospectivo de 74 pacientes con sarcoma de extremidades que recibieron tratamiento neoadyuvante con doxorrubicina, ifosfamida y mesna, comparados con 282 pacientes sometidos a cirugía. Encontraron que el tratamiento neoadyuvante se asoció a una mejor supervivencia específica de enfermedad, con un HR 0,52 (IC 95 %: 0,30 - 0,92), ajustado por edad, histología y tamaño del tumor. El beneficio era fundamentalmente en los pacientes con tumores de más de 10 cm, ya que estos presentaban una supervivencia específica de enfermedad a los 3 años del 83 % (IC 95 %: 72 - 95 %) con el tratamiento neoadyuvante frente a un 62 % (IC 95 %: 53 - 71 %).

El estudio de Gronchi *et al.* [305] de 2016 evaluó la eficacia de tres ciclos de quimioterapia con epirubicina frente a cinco ciclos de quimioterapia neoadyuvante. Encontró que la supervivencia global a 10 años había sido del 64 % para tres ciclos y del 59 % para cinco ciclos, lo que respetaba el límite de no-inferioridad marcado. Por ello, la duración recomendada del tratamiento neoadyuvante es de tres ciclos [229].

Gronchi *et al.* [306] evaluó también las diferencias entre el tratamiento neoadyuvante con el régimen estándar de antraciclinas e ifosfamida y el tratamiento específico con quimioterapia convencional ajustado por la histología del tumor. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, que fue del 54,6 % con el tratamiento convencional y del 47,4 % con el tratamiento ajustado por histología (HR 1,23 [IC 95 %: 0,88 - 1,73]). Sin embargo, la supervivencia global a 5 años fue superior en el grupo de la quimioterapia convencional, del 75,7 % frente al 65,9 % (HR 1,77 [IC 95 %: 1,10 - 2,83]). De este modo, los autores concluyeron a favor del esquema con antraciclinas e ifosfamida como tratamiento neoadyuvante.

Por último, en el sarcoma existen otras opciones terapéuticas que buscan aumentar la respuesta al tratamiento neoadyuvante:

- El tratamiento con hipertermia regional consiste en aumentar la temperatura del tejido a 42 °C para aumentar la sensibilidad al tratamiento [307]. En el estudio de Issels *et al.* [307] de 2018, el tratamiento neoadyuvante con hipertermia se asoció a una mejor supervivencia libre de progresión (HR 0,65 [IC 95 %: 0,49 - 0,86]) y supervivencia global (HR 0,73 [IC 95 %: 0,54 - 0,98]).
- La perfusión aislada de la extremidad consiste en la administración arterial de quimioterapia en la extremidad afectada, que se deja aislada mediante un torniquete [308]. El esquema de quimioterapia más utilizado es melfalán junto con factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) [309]. En la revisión sistemática de Neuwirth *et al.* [309] de 2017, el porcentaje de respuesta del tumor con este tratamiento fue del 73,3 % (IC 95 %: 70,8 - 75,7), con una tasa de respuesta completa del 25,8 % (IC 95 %: 25,1 - 30,0). Esto permitió conservar la extremidad en un 73,8 % de los casos (IC 95 %: 71,3 - 76,2). La proporción de pacientes con recurrencia local según este estudio fue del 27 % y la recurrencia a distancia fue del 42,3 %, con un tiempo medio hasta la progresión de 22,1 meses.

## 6. Tumores mesenquimales con consideraciones particulares

### 6.1. Tumores desmoides

El tumor desmoide es una proliferación fibroblástica poco frecuente, habitualmente circunscrita, pero con capacidad de invasión local en sus formas agresivas, siendo rara la presencia de metástasis [266].

Se originan habitualmente por mutaciones en el gen CTNNB1, que codifica la proteína  $\beta$ -catenina [310]. Las mutaciones descritas [311] en este gen son:

- T41A: es la más frecuente, con un riesgo de recidiva del tumor desmoide del 25 %.
- S45F: confiere un elevado riesgo de recidiva, del 42 %.
- S45P: es la menos frecuente, con un riesgo de recidiva bajo.

En ausencia de mutaciones del gen de la  $\beta$ -catenina suele haber alteraciones en el gen APC, lo que asocia los tumores desmoides a la poliposis adenomatosa familiar [310]. Los pacientes sin mutaciones en el gen de la  $\beta$ -catenina suelen presentar un riesgo bajo de recidiva tras la resección quirúrgica [311].

Se recomienda iniciar el estudio diagnóstico con RM como prueba de imagen, que es útil también para el seguimiento. Esto permite también evaluar la relación del tumor en relación a los planos fasciales, y la posible multifocalidad del tumor [310]. La biopsia se recomienda en masas sospechosas para confirmar el diagnóstico o establecer el diagnóstico diferencial con otro tipo de lesiones, aunque se puede prescindir de ella si se plantea una resección completa [266].

La observación del tumor desmoide es el tratamiento inicial recomendado, según la sintomatología provocada por la lesión, la localización de la misma y su tamaño [229, 266, 310]. Durante la vigilancia activa, de acuerdo con la revisión sistemática de Timbergen *et al.* [312], un 19 % (RIQ: 3 - 23) de los tumores pueden presentar respuesta parcial, un 59 % (RIQ: 37 - 69) se mantendrán estables y un 20 % (RIQ: 13 - 35) pueden progresar durante el tratamiento.

La cirugía está recomendada en tumores sintomáticos [266], progresión del tumor [229, 266] o en los casos en los que no sea aceptable la observación de la lesión por las consecuencias que pueda generar su crecimiento [266]. El objetivo de la cirugía es obtener una resección completa con márgenes libres de tumor, aunque debe evitarse una morbilidad excesiva provocada por la resección [266, 310]. Según en meta-análisis de Janssen *et al.* [313] de 2017, la proporción de pacientes en los que se consiguió una resección R0 con el tratamiento quirúrgico fue del 53,7 % (695/1295), mientras que la tasa de resección R1 fue del 35,4 % (458/1295) y la tasa de R2 fue del 5 % (65/1295). En este estudio la presencia de un margen afecto se asoció a un riesgo relativo de recidiva tumoral de 1,78 (IC 95 %: 1,40 - 2,26).

La radioterapia está recomendada en pacientes con riesgo de recidiva local [266], especialmente en aquellos pacientes en los que no se ha conseguido una resección completa [310]. Según el meta-análisis de Janssen *et al.* [313], el tratamiento con radioterapia adyuvante redujo el riesgo de recidiva local en los pacientes con resección con margen afecto, tanto en los tumores desmoides primarios (RR: 1,54 [IC 95 %: 1,05 - 2,27]) como en los tumores desmoides recidivados (RR: 1,60 [IC 95 %: 1,12 - 2,28]). Por otra parte, el tratamiento con radioterapia puede conseguir el control local de la enfermedad en pacientes con tumores desmoides en progresión, recidivados o irresecable [266, 310].

El tratamiento sistémico está indicado en el tumor desmoide en progresión, en caso de cirugía con resección R2 no susceptible de re-resección o en los tumores irresecables no susceptibles de tratamiento quirúrgico [266]. Los regímenes de tratamiento incluyen [266]:

- Sulindaco y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos:  
En el estudio retrospectivo de Quast *et al.* [314] esta combinación de tratamiento consiguió un 81,5 % (114/134) de respuesta, definida como estabilización o regresión de la enfermedad. El tiempo medio para observar la respuesta fue de 14,9 meses (SD: 9,1), sin diferencias entre los pacientes con tumores desmoides esporádicos o los asociados a poliposis adenomatosa familiar.

- Inhibidores de la tirosina quinasa:

Penel *et al.* [1] publicaron un ensayo clínico fase II en 2011 en el que 40 pacientes fueron tratados con imatinib. La tasa de estabilización y regresión del tumor desmoide fue del 67 % al año, siendo la supervivencia libre de progresión a los 2 años del 55 % y la supervivencia global del 95 %. Además, a los 3 meses de tratamiento se consiguió la respuesta completa del tumor en un caso (3 %) y la respuesta parcial en tres casos (9 %).

En el ensayo clínico de Kasper *et al.* [315] de 2017, 38 pacientes fueron tratados con imatinib, observando 65 % de estabilización y regresión del tumor desmoide a los 6 meses de tratamiento. A los dos años de tratamiento, la tasa de estabilización y regresión fue del 45 %, siendo la mejor respuesta obtenida una regresión parcial del 19 % (7/38) a los 21 meses de tratamiento. En ocho pacientes con progresión con imatinib se ensayó el tratamiento con nilotinib, consiguiendo la estabilización en el 88 % (7/8) de los casos en 3 meses de tratamiento. En este estudio no hubo mortalidad asociada al tumor desmoide.

- Tratamientos basados en la doxorrubicina:

Se recomienda en los casos en los que el tiempo hasta la respuesta sea prioritario [266]. El porcentaje de respuesta medio de los regímenes basados en doxorrubicina es del 44 % (rango: 28,6 - 54), mientras que el porcentaje de respuesta con doxorrubicina liposomal es del 33,3 % (rango: 0 - 75) [316].

- Tratamientos basados en metotrexato:

De acuerdo con la revisión sistemática de Shimizu *et al.* [317] el tratamiento con metotrexato y vinblastina consigue una tasa de respuesta media del 36 % (rango: 11 - 57), definida como regresión parcial y completa del tumor. Incluyendo estos casos y la estabilización del tumor desmoide, este tratamiento consigue evitar la progresión del 85 % de los casos (rango: 69 - 100).

## 6.2. Sarcoma retroperitoneal

Los sarcomas retroperitoneales son tumores poco frecuentes, con una incidencia anual de 2,7 - 3 casos por cada millón de habitantes [232, 318]. Los subtipos histológicos más frecuentes en esta localización son el liposarcoma, el leiomioma, el tumor fibroso solitario y el tumor maligno de la vaina nerviosa periférica [319, 320]. Como ya ha sido mencionado previamente, se recomienda la valoración de estas lesiones mediante TC con contraste intravenoso, reservando la RM para las lesiones pélvicas o en contacto con estructuras neurovasculares [269]. Además, se recomienda la realización de BAG mediante abordaje retroperitoneal para la caracterización del subtipo histológico responsable [269].

La resección quirúrgica completa del sarcoma retroperitoneal es el punto fundamental del tratamiento [229, 263, 266, 269]. Se recomienda la extirpación en bloque del tumor con los órganos que se encuentren adheridos a él para minimizar la posibilidad de afectación del margen [229, 263, 266, 269]. La realización de una cirugía compartimental, definida como la extirpación sistemática de colon, riñón y músculo psoas en bloque con el sarcoma, se asoció por primera vez a un menor riesgo de recurrencia en el estudio de Bonvalot *et al.* [321] de 2009, aunque las tasas de supervivencia global fueron similares. En el mismo año, Gronchi *et al.* [322] mostró una reducción en las tasas de recidiva local (del 48 % al 28 %) mediante la realización de cirugía ampliada a los órganos próximos al tumor. De este modo, en función de la extensión de la cirugía, el porcentaje de resección macroscópica completa (R0/R1) varía en las diferentes series entre el 63 % [323] y el 95,5 % [324].

La resección incompleta del tumor (R2) se asocia a mayores tasas de recurrencia locorregional, metástasis a distancia y menor supervivencia global [319], aunque se puede considerar como procedimiento paliativo en pacientes seleccionados [269]. En caso de resección incompleta no planificada en otro centro, puede plantearse la realización de una resección completa ampliada, similar a la que se hubiera planificado en una cirugía inicial [269].

La recidiva local a los 5 años afecta al 25,1 % de los sarcomas retroperitoneales primarios intervenidos [319]. En estos pacientes se recomienda la reintervención quirúrgica para la extirpación en bloque de la recidiva, aunque se debe tener en cuenta la distorsión generada en los planos quirúrgicos habituales ya que puede dificultar la extirpación completa del tumor o poner en riesgo estructuras anatómicamente próximas [325]. Los pacientes que se

benefician de una reintervención son los pacientes con liposarcoma bien diferenciado con un amplio intervalo libre de enfermedad [229].

La radioterapia es el tratamiento asociado con mayor evidencia disponible en el sarcoma retroperitoneal. La radioterapia neoadyuvante fue analizada en el ensayo clínico randomizado en fase III STRASS [326], cuyo objetivo primario fue evaluar la supervivencia libre de recurrencia abdominal. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en dicha variable entre el grupo que recibió cirugía y radioterapia y el grupo con cirugía aislada, al igual que tampoco hubo diferencias en la supervivencia global a 3 años. No obstante, en los pacientes intervenidos por liposarcoma la supervivencia libre de recurrencia abdominal a 3 años fue discretamente superior en el grupo que recibió radioterapia (75,7 % [IC 95 %: 65,6 - 83,2] vs. 65,2 % [IC 95 %: 54,5 - 74]), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (HR: 0,62 [IC 95 %: 0,38 - 1,02]). De este modo, la radioterapia neoadyuvante no debe considerarse de forma sistemática en todos los pacientes [269, 326], sino de forma individualizada en subtipos de alto riesgo de recidiva retroperitoneal, como el liposarcoma bien diferenciado o el liposarcoma desdiferenciado de bajo grado [269].

La radioterapia intraoperatoria puede ser de utilidad para los márgenes con riesgo de afectación, aunque suele presentar la limitación de que este margen puede ser amplio o poco definido [269]. Esta técnica mejora las tasas de control local, evitando la toxicidad derivada de la radioterapia postoperatoria, especialmente en relación a la enteritis rádica [298]. La mejor evidencia disponible en este campo proviene del ensayo clínico fase I/II de Roeder *et al.* [327], en el que se incluyeron 27 pacientes que recibieron radioterapia neoadyuvante con una dosis de 50 Gy y radioterapia intraoperatoria con una dosis de 12 Gy. La tasa de control local estimada a los 5 años fue del 72 %, aunque la supervivencia libre de enfermedad fue inferior (40 %), mientras que la supervivencia global a 5 años fue del 74 %.

Dada la infrecuencia de los sarcomas retroperitoneales no existen suficientes estudios sobre el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, teniendo que extrapolarse sus resultados de los estudios en otras localizaciones [229]. No obstante, puede considerarse su uso en algunos tipos histológicos quimiosensibles, como en el sarcoma sinovial o el leiomioma de alto grado [269]. Finalmente, el tratamiento con quimioterapia adyuvante no está recomendado en los casos de resección completa del sarcoma [269].

## 7. Supervivencia y pronóstico

Según los datos del proyecto europeo RARECARE [232] los sarcomas de partes blandas en extremidades presentan una supervivencia global a 5 años del 68 %, mientras que en los sarcomas retroperitoneales este porcentaje es de tan solo el 42 %. La supervivencia del sarcoma visceral (45,6 %) o del sarcoma de tronco y pared abdominal (44,1 %) son discretamente superiores a las del sarcoma retroperitoneal.

Por estadios, la supervivencia a 5 años del sarcoma de partes blandas de bajo grado en tronco y extremidades es elevada, superior al 80 %, mientras que en los sarcomas de alto grado solo es equiparable en el estadio II, con un 79 %. En los tumores de alto grado de mayor tamaño la supervivencia se reduce, siendo en el estadio IIIA del 62,4 % y el estadio IIIB del 50,1 %. Finalmente, la supervivencia global en el sarcoma de tronco y extremidades metastásico (estadio IV) es limitada, con una supervivencia global a 5 años del 13,9 % [328].

En el sarcoma retroperitoneal la supervivencia específica a 5 años es cercana al 90 % para los estadios IA y IB, del 75 % para el estadio II, próxima al 60 % para los estadios IIIA y IIIB, y cae hasta el 20 % para el estadio IV [329].

El grado tumoral es uno de los factores pronósticos fundamentales para la supervivencia en los sarcomas de partes blandas [330–332]. De este modo, los tumores de alto grado se asocian a peores tasas de control local, mayores tasas de enfermedad metastásica y una menor supervivencia específica de enfermedad [330].

El tamaño tumoral es otro de los factores relevantes en los sarcomas de partes blandas [23, 332]. El efecto es significativo a partir de los 8 cm de tamaño y afecta especialmente de forma negativa a la supervivencia en los tumores de grado 2 y 3 [333].

La edad también influye en el pronóstico en los sarcomas de partes blandas, de modo que los sarcomas en edad avanzada presentan peor supervivencia que en edad joven [331, 332]. Por otra parte, el sarcoma de partes profundas también es considerado por algunos autores como un factor de mal pronóstico, con peor supervivencia que el sarcoma de localización superficial [332, 333].

En el sarcoma retroperitoneal influyen además la multifocalidad del tumor y la resección del tumor, completa o incompleta [288], junto con los factores previamente mencionados.

Estos factores pronósticos se agrupan en nomogramas, que permiten evaluar el riesgo individual de cada paciente [229]. Algunos de los más destacados son: el nomograma del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* [332], que indica la supervivencia a 12 años y es apto para sarcomas de diversa localización; el de Callegaro *et al.* [331], que indica la supervivencia a 5 años en el sarcoma de extremidades; o el de Gronchi *et al.* [288] para la supervivencia a 7 años del sarcoma retroperitoneal.

## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 1. Hipótesis

La cirugía radioguiada por semillas de  $^{125}\text{I}$  podría mejorar los resultados de la cirugía de los tumores mesenquimales.

### 2. Objetivo primario

Determinar la capacidad de localización de los tumores mesenquimales con la implantación previa de una semilla de  $^{125}\text{I}$ . Se evaluará la tasa de éxito de colocación de la semilla sobre la lesión de interés y las complicaciones derivadas de su posicionamiento.

### 3. Objetivos secundarios

- Evaluar la capacidad de las semillas de  $^{125}\text{I}$  de guiar la extirpación de tumores mesenquimales, mediante su escisión completa con márgenes libres de enfermedad.
- Calcular el volumen extirpado en la pieza quirúrgica en relación al volumen tumoral en ambos tipos de cirugía.
- Valorar el tiempo quirúrgico empleado en la cirugía radioguiada frente a la cirugía convencional para la extirpación de mesenquimales.
- Conocer el impacto de la cirugía radioguiada sobre la estancia hospitalaria en relación con la cirugía convencional.
- Evaluar las complicaciones postoperatorias de ambos grupos.
- Definir los resultados oncológicos de la técnica, evaluados mediante la supervivencia libre de enfermedad (libre de recurrencia locorregional y/o a distancia) y la supervivencia global.



### III. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio ha sido elaborado de acuerdo a las recomendaciones de la Iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*): directrices para la comunicación de estudios observacionales [334].

#### 1. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo. Se realizó una primera fase descriptiva de la serie de casos intervenidos mediante cirugía radioguiada. Tras ello, se llevó a cabo un estudio comparativo apareado por *Propensity Score*.

#### 2. Muestra

La muestra objeto de estudio incluyó a todos los pacientes consecutivos con exéresis de tumoraciones de origen mesenquimal mediante cirugía radioguiada con semilla de <sup>125</sup>I, mayores de 18 años de edad, en el Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid) entre el 1 de enero de 2012 y el 1 de enero de 2020. Las lesiones de origen mesenquimal recogidas fueron tanto benignas como malignas, de origen primario, recidivadas o metastásicas, tumores desmoides o fibromatosis agresiva.

El grupo control estaba compuesto por todos los pacientes consecutivos, mayores de 18 años, con exéresis de tumoraciones de origen mesenquimal del mismo perfil histológico, extirpadas mediante cirugía convencional en el mismo centro durante el mismo periodo de tiempo. Dentro del grupo, se realizó una elección de los controles mediante apareamiento según *Propensity Score*.

Los criterios de exclusión establecidos fueron los siguientes:

- Pacientes sometidos a cirugía radioguiada por otro tipo de patología: patología mamaria, cirugía torácica por nódulo pulmonar, tumores de origen epitelial, patología tiroidea, adenopatías, etc.
- Pacientes con exéresis de tumores del estroma gastrointestinal (tumores GIST).
- Pacientes con ausencia de seguimiento posterior.

### 3. Intervención

Se procedió a la colocación de la semilla de  $^{125}\text{I}$  sobre la lesión mesenquimal en los días previos a la intervención quirúrgica, de forma ambulatoria, conjuntamente entre los Servicios de Medicina Nuclear y de Radiología del Hospital Ramón y Cajal. La colocación fue indicada por el cirujano basándose en las características de la lesión, habitualmente no palpable por ser de pequeño tamaño, y la dificultad prevista de la cirugía.

Las semillas de  $^{125}\text{I}$  (modelo I25.S16 de Eckert & Ziegler, Berlín, Alemania) procedían inicialmente de los excedentes de calibración de los tratamientos de braquiterapia en cáncer de próstata del Servicio de Oncología Radioterápica. Presentaban una actividad entre 4 y 11 MBq en el momento de la implantación, según la disponibilidad de los excedentes y el momento de la colocación. Posteriormente, se emplearon las semillas de  $^{125}\text{I}$  comercializadas para cirugía radioguiada (Radiaprot, Madrid, España) (Figura 17).



Figura 17. Semilla de  $^{125}\text{I}$  en el campo quirúrgico

Las semillas consisten en una cápsula cilíndrica de titanio de 4,5 mm de longitud y 0,8 mm de diámetro, visible radiológica y ecográficamente. El contenido de  $^{125}\text{I}$  está dentro de esta cápsula y presenta una impureza radioquímica por debajo del 0,1 %. La vida media del  $^{125}\text{I}$  es de 59,5 días y emite radiación gamma de 35 KeV. El material de la cápsula absorbe los electrones que se emiten durante la desintegración radioactiva.

La colocación de la semilla en la lesión de interés se realizó mediante punción percutánea guiada por ecografía o por TC con aguja espinal de 18G, ocluida con cera de hueso quirúrgica en su bisel para evitar la migración. Una vez identificada la lesión, se guiaba la aguja hasta puncionarla y, mediante el desplazamiento del fiador metálico de la aguja, la semilla atravesaba la cera y se depositaba en el interior de la lesión. Tras la retirada de la aguja, se comprobaba mediante ecografía o TC que la semilla estaba en el paciente y fuera de la aguja espinal. La colocación de la semilla se comprobó también mediante cámara gamma portátil (Sentinella®, Oncovision, Boston, Estados Unidos) y con sonda gamma (EuroProbe 3®, Eurorad SA, Francia), realizándose una marca en la zona de piel más próxima a la semilla. El resultado óptimo consistía en la colocación de la semilla de  $^{125}\text{I}$  en el interior de la tumoración mesenquimal (Figura 18).

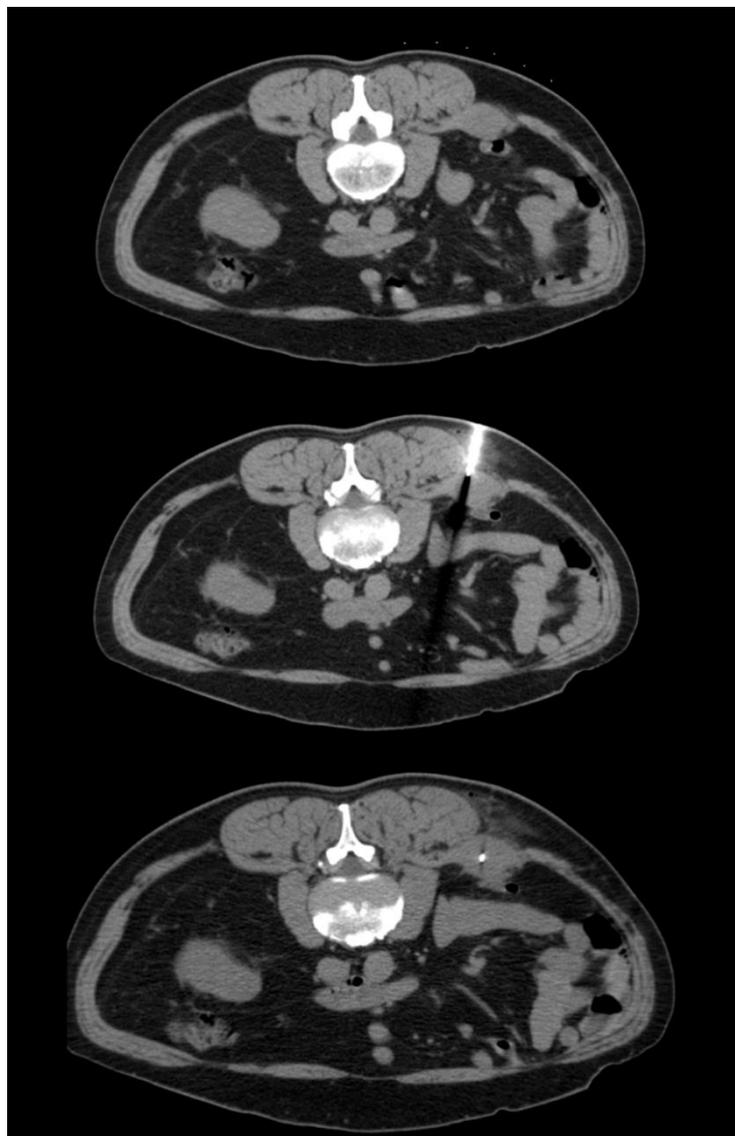


Figura 18. Colocación de semilla de  $^{125}\text{I}$  guiada por TC en tumoración mesenquimal de la musculatura lumbar

Los riesgos más frecuentes asociados a este procedimiento mínimamente invasivo son las complicaciones leves como molestias o dolor tras la punción.

Durante el abordaje quirúrgico, el área de mayor actividad se identificó con la sonda gammadetectora (EuroProbe 3<sup>®</sup>, Eurorad SA, Francia) (Figura 19), resecano la lesión y verificando que la semilla fuera incluida en el tejido extirpado por el contaje gamma en la pieza quirúrgica y en el lecho de resección, y por comprobación por imagen de la pieza.



Figura 19. Sonda gamma EuroProbe 3<sup>®</sup> (Eurorad SA, Francia) configurada para detectar <sup>125</sup>I

Se elaboró un protocolo para el control exhaustivo de la manipulación de las semillas y su circuito dentro del hospital hasta su recuperación final en colaboración con el Servicio de Física Médica y Protección Radiológica. En él se incluía el procedimiento de retirada y dispensación de las semillas de <sup>125</sup>I, su implantación en las lesiones, la localización y extirpación intraoperatoria, y su recuperación y devolución (Anexo I).

## 4. Cumplimiento con los estándares éticos

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones para estudios de investigación en seres humanos, siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica, los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y la actual Legislación Española en materia de estudios observacionales.

Dado el amplio periodo de seguimiento, se solicitó una exención del consentimiento informado para el desarrollo del estudio.

El estudio recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal (número de registro: 005/20)

## 5. Variables

Las variables a estudio recogidas fueron:

- Características basales de los pacientes intervenidos: sexo, edad (en años), índice de masa corporal (IMC, en  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), clasificación de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) [335], estado de la enfermedad oncológica del paciente, localización de la lesión y naturaleza de la lesión (recidivada o no).
- Datos en relación a la colocación de la semilla de  $^{125}\text{I}$ : técnica de imagen empleada para la colocación de la semilla (ecografía o TC), intervalo entre la colocación de la semilla y la cirugía (en días), porcentaje de éxito en la localización de la semilla en el tumor, y complicaciones en relación con la semilla de  $^{125}\text{I}$ .
- Variables quirúrgicas de la extirpación de la lesión: tipo de cirugía (resección peritumoral, compartimental, resección multivisceral o amputación), tipo de anestesia empleada, número de lesiones extirpadas, y tiempo quirúrgico (en minutos).
- Datos del postoperatorio: estancia hospitalaria (en días), y complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo [336], que clasifica las complicaciones en:
  - Grado I: desviación del postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o radiológico, incluyendo la infección de herida quirúrgica tratada a pie de cama. Se permite el tratamiento

farmacológico con: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y fisioterapia.

- Grado II: complicación que requiere tratamiento farmacológico fuera de los grupos descritos en el grado I, incluyendo transfusión y nutrición parenteral.
  - Grado III: complicación que requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o radiológico.
  - Grado IV: complicación que amenaza la vida y requiere tratamiento en unidad de cuidados intensivos.
  - Grado V: muerte del paciente.
- 
- Resultados anatomopatológicos tras la extirpación de la lesión: tipo histológico de la tumoración mesenquimal, grado histológico según la clasificación de la FNCLCC [287], resultado de la resección según la clasificación de tumor residual [289] adaptada por la *Union for International Cancer Control* (UICC) [290] y según la clasificación de la MSTs [291], diámetro máximo del tumor y de la pieza quirúrgica (en cm), y volumen del tumor y de la pieza quirúrgica (en cm<sup>3</sup>).
  - Seguimiento oncológico: supervivencia libre de enfermedad (en meses), definida como el intervalo entre la cirugía y la recurrencia de la locorregional y/o a distancia; y supervivencia global (en meses), definida como el intervalo entre la cirugía y el exitus del paciente.

## 6. Seguimiento

El seguimiento varió en función de la naturaleza del tumor, benigno o maligno. En los casos de tumor benigno, el seguimiento se realizó mediante historia clínica y exploración física, inicialmente cada seis meses durante los dos primeros años y posteriormente, anualmente. En casos seleccionados se solicitó ecografía o RM. En los casos de tumor maligno, el seguimiento incluyó además la realización de RM de la zona de resección tumoral previa y TC tóracoabdominopélvico cada seis meses durante los dos primeros años y posteriormente, anualmente.

La primera anotación de recidiva de la enfermedad en la historia clínica electrónica o en los estudios de imagen del seguimiento fue considerada para la definición de la supervivencia libre de enfermedad.

## 7. Análisis estadístico

En el análisis descriptivo se describieron las variables categóricas como porcentajes. Las variables continuas se describieron con la media y la desviación estándar (SD) en caso de seguir la distribución normal y con mediana y rango intercuartílico (RIQ) en caso de que no siguieran la distribución normal. El análisis de la normalidad se efectuó mediante el test de Shapiro-Wilk. La visualización gráfica de las variables categóricas se realizó con gráficos de barras, y con diagramas de cajas para las variables cuantitativas.

La elección de casos dentro del grupo control se llevó a cabo mediante un apareamiento 1:4 (un caso por cada cuatro controles) por *Propensity Score*. El *Propensity Score* se calculó mediante un modelo de regresión logística con las siguientes variables: edad, sexo, tipo de cirugía, histología del tumor mesenquimal, y diámetro máximo del tumor. Posteriormente se realizó una elección de los controles mediante apareamiento según la distancia de Mahalanobis calibrado por *Propensity Score*.

Para evaluar las diferencias entre los grupos se emplearon las pruebas habituales de contraste de hipótesis, con el test de  $\chi^2$  para las variables categóricas, el test de la t de Student para las variables cuantitativas con distribución normal y el test de la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas de distribución no normal.

El análisis de los datos para la evaluación de la supervivencia global y libre de enfermedad se realizó mediante análisis de supervivencia. La representación gráfica de las variables de interés se realizó con las curvas de Kaplan-Meier, y se empleó el test de log-rank como test para contraste de hipótesis.

El nivel de significación estadística se estableció en un 0,05. El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS Statistics 23® (IBM, Chicago, IL), mientras que para el apareamiento mediante *Propensity Score* se empleó el programa NCSS 12 (NCSS, Kaysville, Utah).



## IV. RESULTADOS

### DESCRIPCIÓN DE LA SERIE DE CASOS

#### 1. Muestra

La muestra a estudio se compuso de 28 lesiones de origen mesenquimal extirpadas mediante cirugía radioguiada, entre el 1 de enero de 2012 y el 1 de enero de 2020 en el Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid). Las lesiones fueron extirpadas en 17 cirugías realizadas a 13 pacientes.

Se excluyó a los pacientes con cirugía radioguiada por otras causas: cirugía mamaria, cirugía torácica por nódulo pulmonar, biopsia de adenopatía (cinco pacientes) cirugía tiroidea (cuatro pacientes), extirpación de endometrioma (dos pacientes), linfadenectomía cervical por tumor de cabeza y cuello (un paciente) y recidiva de carcinoma de endometrio (una paciente). No hubo pérdidas en el seguimiento. Se representan los participantes a estudio en la Figura 20.

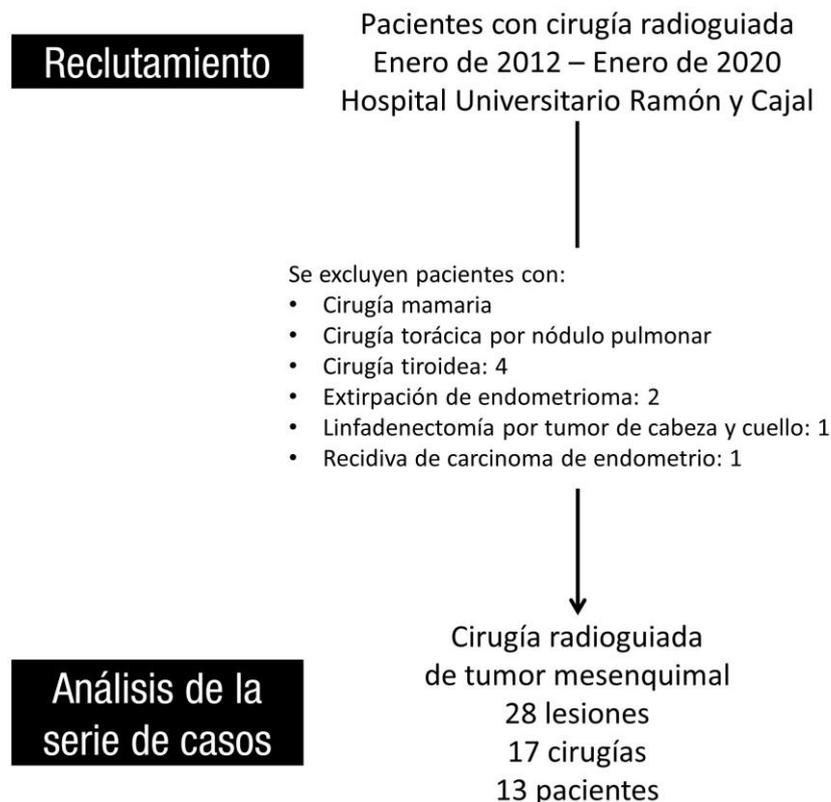


Figura 20. Diagrama de pacientes a estudio para el análisis de la serie de casos

## 2. Características preoperatorias

Las principales características preoperatorias de la muestra a estudio fue la intervención sobre una mayoría de hombres (12/17; 70,6 %) con una media de edad de 52,7 años (SD: 11,4) y un índice de masa corporal medio tendente al sobrepeso, con una media de 29,9 kg/m<sup>2</sup> (SD: 5,5). La categoría ASA más frecuente fue el ASA II (70,6 %), que corresponde a pacientes con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. El 23,5 % de las cirugías (4/17) se realizaron sobre pacientes que presentaban enfermedad metastásica.

Las zonas más frecuentes en las que se localizaba la tumoración mesenquimal fueron las extremidades inferiores (9/28; 32,1 %), seguido de la pelvis (8/28; 28,6 %). Las lesiones extirpadas fueron mayoritariamente lesiones recidivadas (22/28; 78,6 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Características preoperatorias	Cirugía radioguiada 13 pacientes 17 cirugías 28 lesiones
	n (%) media (SD)
<b>Sexo</b> (Hombre : Mujer)	12 : 5 (70,6 : 29,4)
<b>Edad</b> (años)	52,7 (11,4)
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	29,9 (5,5)
<b>Clasificación ASA</b>	
I	1/17 (5,9)
II	12/17 (70,6)
III	4/17 (23,5)
<b>Paciente metastásico</b>	4/17 (23,5)
<b>Localización de la lesión</b>	
Extremidad superior	2/28 (7,1)
Tórax	0
Pared abdominal	5/28 (17,9)
Cavidad abdominal	0
Retroperitoneo	4/28 (14,3)
Pelvis	8/28 (28,6)
Extremidad inferior	9/28 (32,1)
<b>Tumor recidivado</b>	22/28 (78,6)

### 3. Resultados del implante de la semilla de $^{125}\text{I}$

La semilla de  $^{125}\text{I}$  fue colocada habitualmente mediante punción percutánea guiada por TC (16/28; 57,1 %), siendo menos frecuente la colocación guiada por ecografía (12/28; 42,9 %). La semilla se colocó una mediana de 2 días (RIQ: 1 - 8) antes de la intervención quirúrgica. Desglosando los datos, lo más frecuente fue la colocación de la semilla el día previo a la intervención quirúrgica (9/28; 29,6 %), aunque hubo casos de colocación de la semilla el mismo día de la intervención quirúrgica (3/28; 11,1 %) y otros en los que la intervención se realizó pasada una semana de la colocación de la semilla (7/28; 25,9 %).

Se consiguió la colocación de la semilla de forma óptima en la lesión en el 92,9 % de los casos (26/28). En los dos casos restantes, la semilla se localizaba en las proximidades de la lesión mesenquimal, por lo que no hubo incidencias a la hora de extirparlas durante la cirugía. Hubo una complicación con la semilla de  $^{125}\text{I}$  (3,5 %), por caída de la misma, lo que prolongó el acto quirúrgico. Estos resultados se representan gráficamente en la Figura 21 y quedan recogidos en la Tabla 2.

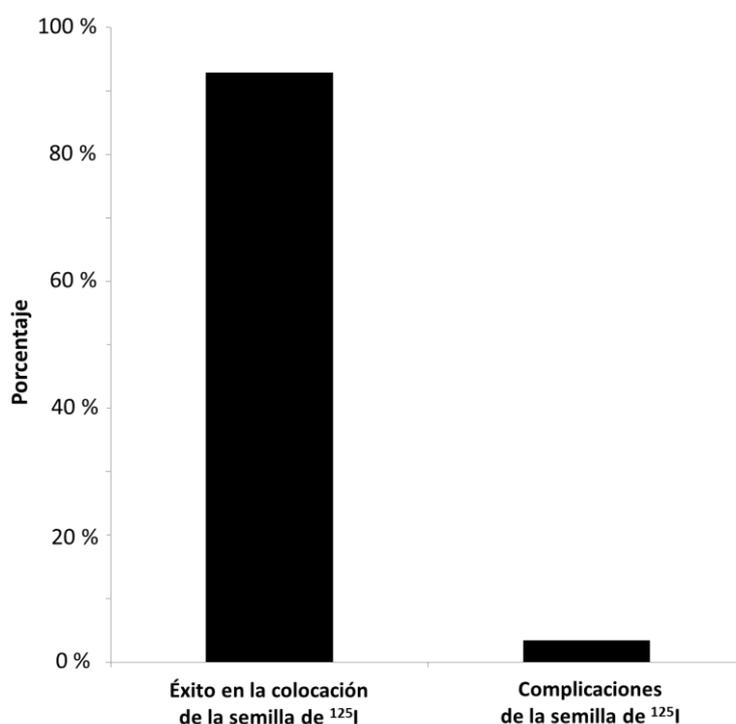


Figura 21. Resultados de la semilla de  $^{125}\text{I}$

Tabla 2.  
Resultados de la semilla de <sup>125</sup>I

	<b>Cirugía radioguiada</b> 13 pacientes 17 cirugías 28 lesiones
	n (%) mediana (RIQ)
<b>Técnica de imagen para la colocación de la semilla de <sup>125</sup>I</b>	
Ecografía	12/28 (42,9)
TC	16/28 (57,1)
<b>Intervalo con semilla de <sup>125</sup>I (días)</b>	2 (1 - 8)
<b>Intervalo con semilla de <sup>125</sup>I</b>	
0 días	3/28 (11,1)
1 día	9/28 (29,6)
2 días	5/28 (18,5)
Entre 3 días y 1 semana	4/28 (14,8)
≥ 1 semana	7/28 (25,9)
Desconocido	1/28 (3,6)
<b>Éxito en la colocación</b>	26/28 (92,9)
<b>Complicaciones de la semilla de <sup>125</sup>I</b>	1/28 (3,5)

#### 4. Resultados quirúrgicos

Los resultados obtenidos muestran que se realizó una resección peritumoral de todas las lesiones mesenquimales extirpadas mediante cirugía radioguiada (28/28; 100 %). La técnica anestésica empleada fue mayoritariamente la anestesia general (12/17; 70,6 %), siendo lo más frecuente la extirpación de una sola lesión mediante cirugía radioguiada (11/17; 64,7 %). El tiempo quirúrgico tuvo una mediana de 120 minutos (RIQ: 77,5 – 142,5). Los resultados quirúrgicos se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3.  
Resultados quirúrgicos

	<b>Cirugía radioguiada</b> 13 pacientes 17 cirugías 28 lesiones
	n (%) mediana (RIQ)
<b>Tipo de cirugía</b>	
Resección peritumoral	28/28 (100)
Resección compartimental	0
Resección multivisceral	0
Amputación	0
<b>Tipo de anestesia</b>	
Local	0
Regional	5/17 (29,4)
General	12/17 (70,6)
<b>Lesiones extirpadas</b>	
Una	11/17 (64,7)
Dos	4/17 (23,5)
Tres o más	2/17 (11,8)
<b>Tiempo quirúrgico (min)</b>	120 (77,5 – 142,5)

## 5. Resultados postoperatorios

La estancia hospitalaria postoperatoria duró una mediana de 4 días (RIQ: 1 - 7). Solamente hubo una complicación postoperatoria (1/17; 5,9 %), que consistió en una necrosis cutánea que requirió reintervención. Esto corresponde a una complicación grado III de la clasificación de Clavien-Dindo. Estos resultados se exponen en la Tabla 4.

Tabla 4.  
Resultados postoperatorios

	<b>Cirugía radioguiada</b> 13 pacientes 17 cirugías 28 lesiones
	n (%) mediana (RIQ)
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	4 (1 - 7)
<b>Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo</b>	
I	0
II	0
III	1/17 (5,9)

## 6. Resultados anatomopatológicos

El análisis de los resultados anatomopatológico indican que las lesiones mesenquimales extirpadas mediante cirugía radioguiada fueron benignas en el 39,3 % de los casos (11/28), correspondiendo a áreas de fibrosis sin datos de malignidad (5/28; 17,9 %), tumor desmoide (3/28; 10,7 %), tumor fibroso solitario (2/28; 7,1 %), y angiofibroma celular (1/28; 3,6 %).

De las lesiones malignas (17/28; 60,7 %), las más frecuentemente extirpadas fueron condrosarcomas (13/28; 46,4 %) de bajo grado o grado moderado (1/28; 3,6 %), seguidas de sarcoma pleomórfico de alto grado (4/28; 14,3 %).

Se consiguió una resección R0 en el 64,3 % de las lesiones (18/28), una resección R1 en el 7,1 % (2/28) y una resección R2 en el 28,6 % (8/28). Aplicando la clasificación MSTs, la resección fue amplia en el 46,4 % de los casos (13/28), marginal en el 25 % (7/28) e intralesional en el 28,6 % (8/28).

La mediana del diámetro de la lesión extirpada fue de 3,3 cm (RIQ: 2 – 5) frente a un diámetro máximo de la pieza quirúrgica de 5 cm (RIQ: 3,8 – 7,5). La ratio entre el diámetro máximo del tumor frente al diámetro máximo de la lesión extirpada tuvo una mediana de 0,81 (RIQ: 0,41 - 1)

La mediana del volumen de la lesión extirpada fue de 19,5 cm<sup>3</sup> (RIQ: 3,36 – 43,35) frente a un volumen de la pieza quirúrgica de 53,1 cm<sup>3</sup> (RIQ: 20 – 122,9). La ratio entre el volumen del tumor frente al volumen de la lesión extirpada tuvo una mediana de 1 (RIQ: 0,09 - 1). Los resultados anatomopatológicos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5.  
Resultados anatomopatológicos

	Cirugía radioguiada 13 pacientes 17 cirugías 28 lesiones
	n (%) mediana (RIQ)
<b>Estirpe histológica</b>	
Fibrosis benigna	5/28 (17,9)
Tumor desmoide	3/28 (10,7)
Angiofibroma celular	1/28 (3,6)
Tumor fibroso solitario	2/28 (7,1)
Condrosarcoma	13/28 (46,4)
Sarcoma pleomórfico	4/28 (14,3)
<b>Grado histológico</b>	
Lesión benigna	11/28 (39,3)
Grado 1	12/28 (42,9)
Grado 2	1/28 (3,6)
Grado 3	4/28 (14,3)
<b>Resección según clasif. de tumor residual</b>	
R0	18/28 (64,3)
R1	2/28 (7,1)
R2	8/28 (28,6)
<b>Resección según clasif. MSTS</b>	
Amplia	13/28 (46,4)
Marginal	7/28 (25)
Intralesional	8/28 (28,6)
<b>Diámetro máximo (cm)</b>	
Del tumor	3,3 (2 – 5)
De la pieza quirúrgica	5 (3,8 – 7,5)
<b>Ratio</b> $\frac{\text{diámetro tumor}}{\text{diámetro pieza quirúrgica}}$	0,81 (0,41 - 1)
<b>Volumen (cm<sup>3</sup>)</b>	
Del tumor	19,5 (3,36 – 43,35)
De la pieza quirúrgica	53,1 (20 – 122,9)
<b>Ratio</b> $\frac{\text{volumen tumor}}{\text{volumen pieza quirúrgica}}$	1 (0,09 - 1)



# ESTUDIO COMPARATIVO APAREADO POR *PROPENSITY SCORE*

## 1. Muestra

El grupo de casos incluyó inicialmente las 28 lesiones de origen mesenquimal extirpadas mediante cirugía radioguiada, entre el 1 de enero de 2012 y el 1 de enero de 2020 en el Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid). Las lesiones fueron extirpadas en 17 cirugías realizadas a 13 pacientes.

Para el grupo control se identificaron 163 lesiones de la misma estirpe histológica extirpadas mediante cirugía convencional, entre el 1 de enero de 2012 y el 1 de enero de 2020 en el Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid). Las lesiones fueron extirpadas en 140 cirugías realizadas a 110 pacientes.

Tras aplicar el apareamiento 1:4 (un caso por cada cuatro controles) por *Propensity Score*, se incluyeron en el análisis 23 lesiones extirpadas mediante cirugía radioguiada y 79 lesiones extirpadas mediante cirugía convencional. Las lesiones extirpadas mediante cirugía radioguiada fueron intervenidas en 15 cirugías realizadas a 9 pacientes. En el grupo control, se realizaron 66 cirugías convencionales a 49 pacientes. Los participantes del estudio comparativo se muestran en la Figura 22.

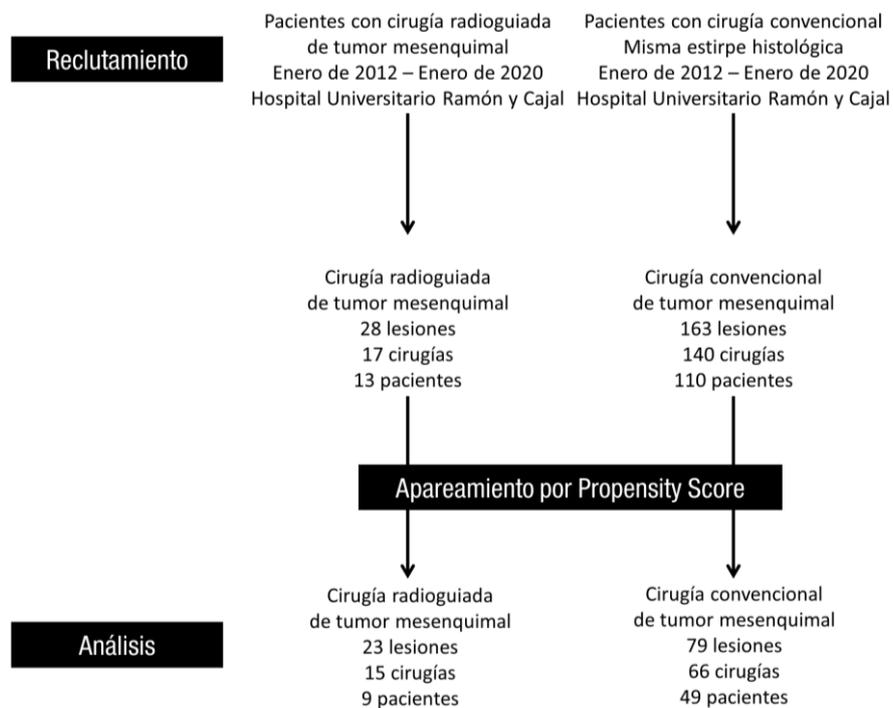


Figura 22. Diagrama de pacientes en el estudio comparativo apareado por *Propensity Score*

## 2. Características preoperatorias

En el análisis de las características preoperatorias de ambos grupos, se comprobó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el sexo de los pacientes intervenidos, aunque el grupo de cirugía convencional presentó una mayor proporción de mujeres (35/66; 53 %) que el grupo de cirugía radioguiada (4/15; 26,7 %) (p: 0,065). La edad media de ambos grupos fue similar, situada en torno a los 50 años. No hubo diferencias significativas en el IMC de los grupos, que fue algo superior en el grupo de cirugía radioguiada (32,2 [RIQ: 25 - 35,2] vs. 27,2 [23,0 – 32,7]) (p: 0,125).

La categoría ASA más frecuente fue, de nuevo, la categoría ASA II (66,7 % frente a 65,2 %). Hubo una mayor proporción de pacientes ASA I en el grupo de cirugía convencional (17/66; 25,8 %) y una mayor proporción de pacientes ASA III en el grupo de cirugía radioguiada (4/15; 26,7 %), aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (p: 0,079).

Se realizaron una mayor proporción de intervenciones quirúrgicas sobre pacientes metastásicos (4/15; 26,7 %) en el grupo de cirugía radioguiada frente al grupo de cirugía convencional (8/66; 9,1 %), sin llegar a mostrar diferencias estadísticamente significativas (p: 0,221).

Respecto a la localización de las lesiones, no hubo diferencias significativas entre los grupos (p: 0,128). La localización más frecuente de la lesión mesenquimal en los grupos de cirugía radioguiada y cirugía convencional fueron extremidades inferiores (30,4 % y 31,3 %) y pelvis (34,8 % y 20,9 %). En el grupo de cirugía convencional se incluyeron también lesiones extirpadas en tórax (7/79; 6 %) y cavidad abdominal (5/79; 7,5 %).

Hubo una mayor proporción de lesiones recidivadas en el grupo de cirugía radioguiada (20/23; 87 %) frente al grupo de cirugía convencional (33/79; 41,8 %). Esta diferencia fue significativamente estadística (p: 0,000).

Las características preoperatorias de los pacientes en el momento de la extirpación radioguiada de la lesión quedan resumidas en la Tabla 6.

Tabla 6.  
Características preoperatorias

	<b>Cirugía radioguiada</b> 9 pacientes 15 cirugías 23 lesiones	<b>Cirugía convencional</b> 49 pacientes 66 cirugías 79 lesiones	
	n (%) mediana (RIQ)	n (%) mediana (RIQ)	p-valor
<b>Sexo</b> (Hombre : Mujer)	11 : 4 (73,3 : 26,7)	31 : 35 (47 : 53)	0,065
<b>Edad</b> (años)*	51,3 (10,4)	50,3 (13,8)	0,798
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	32,2 (25,0 – 35,2)	27,2 (23,0 – 32,7)	0,125
<b>Clasificación ASA</b>			
I	1/15 (6,7)	17/66 (25,8)	0,079
II	10/15 (66,7)	43/66 (65,2)	
III	4/15 (26,7)	6/66 (9,1)	
<b>Paciente metastásico</b>	4/15 (26,7)	8/66 (12,1)	0,221
<b>Localización de la lesión</b>			
Extremidad superior	1/23 (4,3)	14/79 (16,4)	0,128
Tórax	0	7/79 (6)	
Pared abdominal	3/23 (13)	8/79 (10,4)	
Cavidad abdominal	0	5/79 (7,5)	
Retroperitoneo	4/23 (17,4)	5/79 (7,5)	
Pelvis	8/23 (34,8)	14/79 (20,9)	
Extremidad inferior	7/23 (30,4)	26/79 (31,3)	
<b>Tumor recidivado</b>	20/23 (87)	33/79 (41,8)	<b>0,000</b>

\*media (SD)

### 3. Resultados quirúrgicos

En relación a las intervenciones quirúrgicas, se realizó una resección peritumoral de todas las lesiones mesenquimales extirpadas, tanto en cirugía radioguiada (23/23; 100 %) como en cirugía convencional (79/79; 100 %). No hubo diferencias entre los grupos en relación con la técnica anestésica (p: 0,297), predominando tanto en cirugía radioguiada como en cirugía convencional la anestesia general (12/15 [80 %] frente a 40/66 [60,6 %]) frente a la anestesia regional (3/15 [20 %] frente a 21/66 [31,8 %]).

Hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al número de lesiones extirpadas en el mismo acto quirúrgico ( $p: 0,013$ ). Lo más frecuente fue la extirpación de una lesión, bien por cirugía radioguiada (9/15; 60 %) o por cirugía convencional (59/66; 89,4 %). Sin embargo, hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo de cirugía radioguiada a los que se les extirparon dos lesiones en el mismo acto quirúrgico (4/15 [26,7 %] frente a 4/66 [6,1 %]).

Finalmente, no hubo diferencias ( $p: 0,594$ ) en relación al tiempo quirúrgico entre los grupos, con una mediana de duración de la cirugía radioguiada de 120 minutos (RIQ: 85 - 150) frente a 100 minutos en la cirugía convencional (RIQ: 50 - 175). Los resultados quirúrgicos se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados quirúrgicos	<b>Cirugía radioguiada</b> 9 pacientes 15 cirugías 23 lesiones	<b>Cirugía convencional</b> 49 pacientes 66 cirugías 79 lesiones	p-valor
	n (%) mediana (RIQ)	n (%) mediana (RIQ)	
<b>Tipo de cirugía</b>			
Resección peritumoral	23/23 (100)	79/79 (100)	1,000
Resección compartimental	0	0	
Resección multivisceral	0	0	
Amputación	0	0	
<b>Tipo de anestesia</b>			
Local	0	5/66 (7,6)	0,297
Regional	3/15 (20)	21/66 (31,8)	
General	12/15 (80)	40/66 (60,6)	
<b>Lesiones extirpadas</b>			
Una	9/15 (60)	59/66 (89,4)	<b>0,013</b>
Dos	4/15 (26,7)	4/66 (6,1)	
Tres o más	2/15 (13,3)	3/66 (4,5)	
<b>Tiempo quirúrgico (min)</b>	120 (85 – 150)	100 (50 – 175)	0,594

## 4. Resultados postoperatorios

La estancia hospitalaria postoperatoria fue similar ( $p: 0,595$ ) en ambos grupos, con una mediana de 4 días (RIQ: 2 - 7) en el grupo de cirugía radioguiada y 3 días (RIQ: 1 - 7) en el grupo de cirugía convencional.

La tasa de complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo no reveló diferencias entre los grupos a estudio ( $p: 0,883$ ). En el grupo de cirugía radioguiada se mantuvo la complicación postoperatoria descrita previamente (1/17; 6,7 %), que consistió en una necrosis cutánea que requirió reintervención. En el grupo de cirugía abierta todas las complicaciones fueron en relación con la herida quirúrgica, y consistieron en:

- Un seroma, clasificado con Clavien-Dindo I (1/66; 1,5 %)
- Tres casos de dehiscencia de herida quirúrgica, que requirieron reintervención, clasificados como Clavien-Dindo III (3/66; 4,5 %).
- Dos casos de infección de herida quirúrgica, que requirieron reintervención, clasificados como Clavien-Dindo III (2/66; 3 %).

Estos resultados se exponen en la Tabla 8.

Tabla 8. Resultados postoperatorios	<b>Cirugía radioguiada</b> 9 pacientes 15 cirugías 23 lesiones	<b>Cirugía convencional</b> 49 pacientes 66 cirugías 79 lesiones	
	n (%) mediana (RIQ)	n (%) mediana (RIQ)	p-valor
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	4 (2 - 7)	3 (1 - 7)	0,595
<b>Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo</b>			
I	0	1/66 (1,5)	0,883
II	0	0	
III	1/15 (6,7)	5/66 (7,5)	

## 5. Resultados anatomopatológicos

La distribución de las lesiones mesenquimales según extirpe histológica no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p: 0,906$ ) entre los grupos de cirugía radioguiada y cirugía convencional. Las lesiones extirpadas fueron: fibrosis sin datos de malignidad (1/23 [4,3 %] vs. 1/79 [1,3 %]), tumor desmoide (3/23 [13 %] vs. 12/79 [15,2 %]), tumor fibroso solitario (2/23 [8,7 %] vs. 6/79 [7,6 %]), condrosarcoma (13/23 [56,3 %] vs. 44/79 [55,7 %]), y sarcoma pleomórfico (4/23 [17,4 %] vs. 16/79 [20,3 %]).

El porcentaje de lesiones benignas extirpadas fue similar en ambos grupos, con un 26,1 % en el grupo de cirugía radioguiada (6/23) frente a un 24,1 % en el grupo de cirugía convencional (19/79). En las lesiones malignas predominaron las lesiones grado 1 de la clasificación FNCLCC, tanto en el grupo de cirugía radioguiada (12/23; 52,2 %) como en el grupo de cirugía convencional (29/79; 36,7 %). Destacó una mayor proporción de pacientes con lesiones mesenquimales malignas grado 2 en el grupo de cirugía convencional (23/79 [29,1 %] vs. 1/23 [4,3 %]). Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p: 0,088$ ).

Se consiguió una resección R0 en el 60,9 % (14/23) de las lesiones mesenquimales extirpadas por cirugía radioguiada, similar al 64,6 % (51/79) conseguido en cirugía convencional, mientras que en el grupo de cirugía radioguiada hubo una mayor proporción de resección R2 (34,8 % vs. 21,5 %). No obstante, las diferencias halladas no mostraron significación estadística ( $p: 0,259$ ).

La resección quirúrgica en el grupo de cirugía radioguiada fue amplia en el 39,1 % de las lesiones (9/23), y marginal en el 26,1 % de las lesiones (5/23), frente a un 57 % (45/79) de resección amplia y un 21,5 % (17/79) de resección marginal en el grupo de cirugía convencional. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p: 0,285$ ).

Se observó una reducción significativa ( $p: 0,018$ ) en el diámetro máximo de la pieza quirúrgica extirpada en el grupo de cirugía radioguiada, que midió 5 cm (RIQ: 3,6 – 6,5), frente a la pieza de cirugía convencional, 6,6 cm (RIQ: 4,6 – 9,3). El diámetro máximo de la lesión fue similar ( $p: 0,361$ ), siendo de 3,4 cm (2,1 – 5) en el grupo de cirugía radioguiada y de 3,7 cm (2,7 – 5,2) en el grupo de cirugía convencional.

El análisis del ratio entre el diámetro máximo del tumor frente al de la pieza quirúrgica mostró que la pieza quirúrgica se ajustaba más al tumor en la cirugía radioguiada, con una mediana de 0,81 (RIQ: 0,46 - 1), frente a un ratio de 0,55 (0,40 – 0,73) en el grupo de cirugía

abierta. El volumen tumoral fue similar ( $p: 0,893$ ) en ambos grupos, con  $22 \text{ cm}^3$  (RIQ: 4,4 – 53,6) en el grupo de cirugía radioguiada, y  $18 \text{ cm}^3$  (RIQ: 6,5 – 54,9) en el grupo de cirugía convencional. Sin embargo, no pudo demostrarse una reducción en el volumen de la pieza quirúrgica, que fue de  $67 \text{ cm}^3$  (RIQ: 23,2 – 122,9) en el grupo de cirugía radioguiada, y de  $99,8 \text{ cm}^3$  (RIQ: 39,0 – 209,8) en el grupo de cirugía convencional ( $p: 0,178$ ).

Los resultados anatomopatológicos se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados anatomopatológicos	<b>Cirugía radioguiada</b> 9 pacientes 15 cirugías 23 lesiones	<b>Cirugía convencional</b> 49 pacientes 66 cirugías 79 lesiones	p-valor
	n (%) mediana (RIQ)	n (%) mediana (RIQ)	
<b>Estirpe histológica</b>			
Fibrosis benigna	1/23 (4,3)	1/79 (1,3)	0,906
Tumor desmoide	3/23 (13)	12/79 (15,2)	
Tumor fibroso solitario	2/23 (8,7)	6/79 (7,6)	
Condrosarcoma	13/23 (56,3)	44/79 (55,7)	
Sarcoma pleomórfico	4/23 (17,4)	16/79 (20,3)	
<b>Grado histológico</b>			
Lesión benigna	6/23 (26,1)	19/79 (24,1)	0,088
Grado 1	12/23 (52,2)	29/79 (36,7)	
Grado 2	1/23 (4,3)	23/79 (29,1)	
Grado 3	4/23 (17,4)	8/79 (10,1)	
<b>Resección según clasif. de tumor residual</b>			
R0	14/23 (60,9)	51/79 (64,6)	0,259
R1	1/23 (4,3)	11/79 (13,9)	
R2	8/23 (34,8)	17/79 (21,5)	
<b>Resección según clasif. MSTS</b>			
Amplia	9/23 (39,1)	45/79 (57,0)	0,285
Marginal	5/23 (26,1)	17/79 (21,5)	
Intralesional	9/23 (34,8)	17/79 (21,5)	
<b>Diámetro máximo (cm)</b>			
Del tumor	3,4 (2,1 – 5)	3,7 (2,7 – 5,2)	0,361
De la pieza quirúrgica	5 (3,6 – 6,5)	6,6 (4,6 – 9,3)	<b>0,018</b>
<b>Ratio <math>\frac{\text{diámetro tumor}}{\text{diámetro pieza quirúrgica}}</math></b>	0,81 (0,46 - 1)	0,55 (0,40 – 0,73)	<b>0,025</b>
<b>Volumen (<math>\text{cm}^3</math>)</b>			
Del tumor	22 (4,4 – 53,6)	18 (6,5 – 54,9)	0,893
De la pieza quirúrgica	67 (23,2 – 122,9)	99,8 (39,0 – 209,8)	0,178
<b>Ratio <math>\frac{\text{volumen tumor}}{\text{volumen pieza quirúrgica}}</math></b>	1 (0,09 - 1)	0,18 (0,10 – 0,41)	0,109

## 6. Resultados oncológicos

La mediana de seguimiento del estudio fue de 45,3 meses (RIQ: 24,9 – 69). En este periodo no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad entre los grupos (log-rank: 0,469). La mediana de supervivencia libre de enfermedad en el grupo de cirugía radioguiada se situó en 23,8 meses (IC 95 %: 6,3 – 41,4), mientras que no se alcanzó la mediana de supervivencia libre de enfermedad del grupo de cirugía convencional. Estos resultados se muestran en la Figura 23.

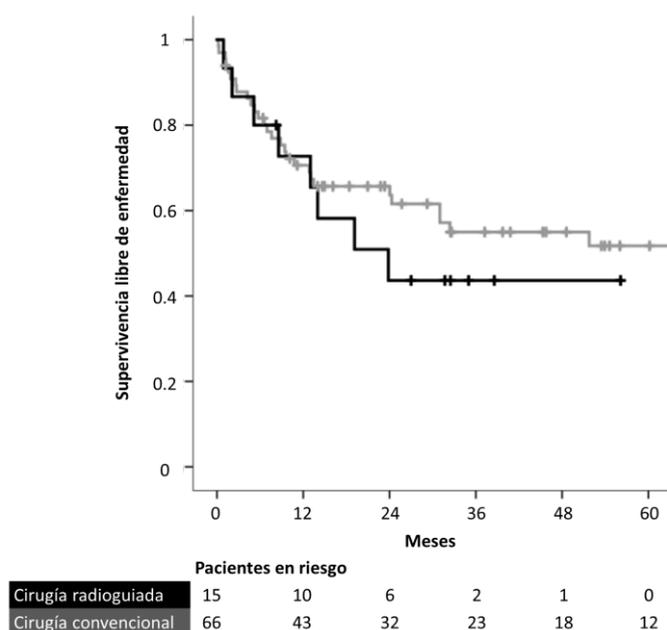


Figura 23. Supervivencia libre de enfermedad (log-rank: 0,469)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p: 0,148$ ) en el porcentaje de recidiva locorregional tras el tratamiento quirúrgico entre los grupos de cirugía radioguiada (8/15; 53,3 %) y cirugía convencional (22/66; 33,3 %). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p: 1,000$ ) en la proporción de pacientes que progresaron en forma de enfermedad metastásica tras la intervención quirúrgica entre los grupos de cirugía radioguiada (3/11; 27,3 %) y cirugía convencional (16/58; 27,6 %).

Del mismo modo, no se encontraron diferencias significativas entre la cirugía radioguiada y la cirugía convencional en la supervivencia libre de recurrencia locorregional (Figura 24) (log-rank: 0,120) ni en la supervivencia libre de metástasis (Figura 25) (log-rank: 0,919). En el grupo de cirugía radioguiada la mediana de supervivencia libre de enfermedad locorregional fue de 23,8 meses (IC 95 %: 9,3 – 38,4); y la mediana de

supervivencia libre de metástasis, de 77,6 meses (IC 95 %: 44,5 – 110,6). En el grupo de cirugía convencional no se alcanzó ninguna de estas dos medianas.

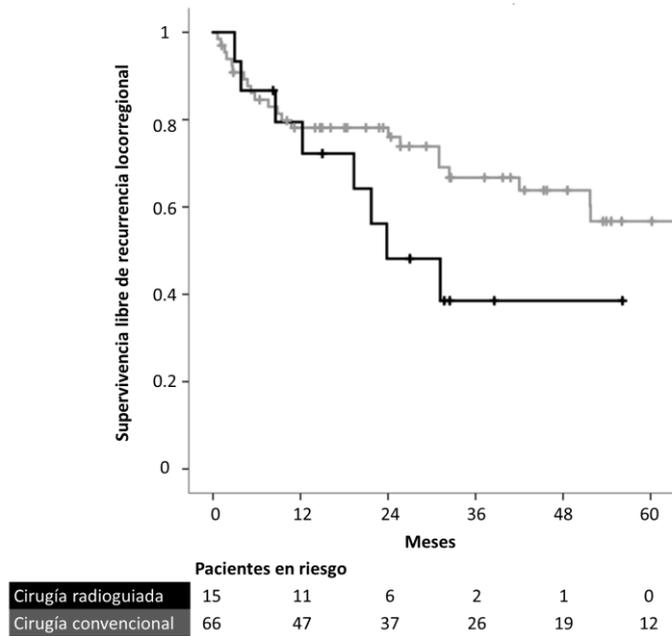


Figura 24. Supervivencia libre de recurrencia locorregional (log-rank: 0,120)

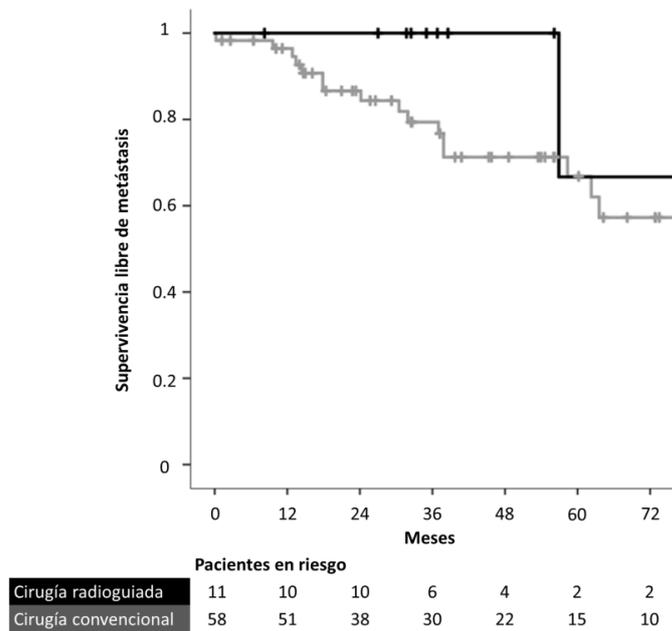


Figura 25. Supervivencia libre de metástasis (log-rank: 0,919)

La supervivencia global fue similar en ambos grupos (log-rank: 0,609), sin llegarse a alcanzar en ninguno de los grupos la mediana de supervivencia. No hubo diferencias estadísticamente significativas (p: 1,000) en la proporción de pacientes que presentaron exitus durante el seguimiento entre los grupos de cirugía radioguiada (1/9; 11,1 %) y cirugía convencional (5/49; 10,2 %). Estos resultados se muestran en la Figura 26.

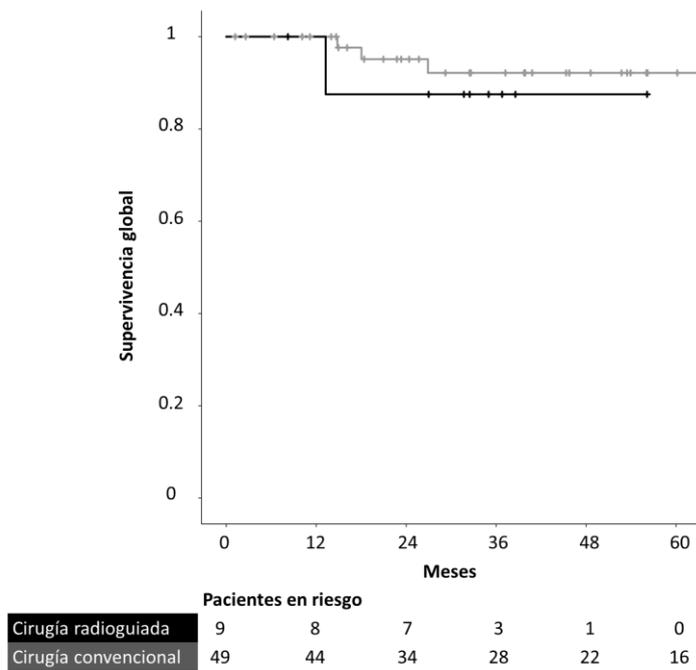


Figura 26. Supervivencia global (log-rank: 0,609)

## V. DISCUSIÓN

En nuestro trabajo hemos analizado los resultados de la utilización de semilla de  $^{125}\text{I}$  en la cirugía de los tumores mesenquimales. Como resultado principal del estudio hemos observado que la cirugía radioguiada con semilla de  $^{125}\text{I}$  permitió la localización intraoperatoria de todas las lesiones mesenquimales, con una elevada tasa de colocación óptima de la semilla y sin complicaciones en relación con el procedimiento. Por otra parte, la realización de una cirugía radioguiada no afectó a los resultados postoperatorios, anatomopatológicos ni oncológicos en comparación con la cirugía convencional.

No se han identificado otros estudios similares que hayan evaluado la localización intraoperatoria de tumores mesenquimales mediante semilla de  $^{125}\text{I}$ , de modo que los resultados solo pueden compararse con la cirugía del sarcoma mediante métodos de localización alternativos, con los resultados de la cirugía del sarcoma o con el uso de la semilla de  $^{125}\text{I}$  en otros escenarios.

### 1. Evaluación de los resultados de la localización con semilla de $^{125}\text{I}$

#### 1.1. Métodos de localización alternativos

Para la localización intraoperatoria de los tumores mesenquimales se ha empleado: la escisión guiada por arpón [337], la técnica ROLL [338], el uso de semillas magnéticas [339] y el dispositivo de localización por radar SAVI SCOUT [340]. La indicación para la el uso de estas técnicas ha sido la localización de lesiones con abundante reacción cicatricial a su alrededor [337], lesiones no palpables [339, 340] o poco definidas [339], en línea con la indicación para la colocación de la semilla empleada por nuestro grupo.

La localización mediante arpón ha sido descrita por varios autores en los diferentes casos clínicos. Morrison *et al.* [337] describió cuatro casos de localización con arpón guiado mediante TC, siendo dos de las lesiones malignas (2/4; 50 %) y consiguiendo la localización de todas las lesiones (4/4; 100 %). Zoccali *et al.* [341] realizó una extirpación de un condrosarcoma de bajo grado guiado por agujas de Kirschner en la cara lateral del fémur distal, consiguiendo localizar la lesión de forma inequívoca (100 %) y delimitando la extensión de la cirugía. Por otra parte, Chang *et al.* [342] procedió a la localización preoperatoria de un sarcoma pleomórfico de alto grado mediante un arpón colocado con RM. Se trataba de una

lesión multirrecidivada localizada en el compartimento posterior del muslo, próxima al nervio ciático, en una paciente que rechazó la realización de amputación. Los cirujanos consiguieron localizar la lesión (100 %) gracias al arpón, que permitió distinguirla del tejido cicatricial que se encontraba a su alrededor.

La técnica ROLL para la localización intraoperatoria de tumores mesenquimales cuenta varias series de casos. El estudio de Bitencourt *et al.* [343] de 2009 incluyó tres pacientes con cuatro lesiones, siendo dos de los casos (2/3; 66 %) recidivas de sarcomas previos. Se procedió al marcaje con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sulfuro coloidal guiado por TC (2/4; 50 %) o ecografía (2/4; 50 %), consiguiendo la localización de todas las lesiones (100 %). El artículo de Tyng *et al.* [338] de 2018, con cuatro pacientes, es el que analizó la muestra de mayor tamaño, incluyendo tres casos (3/4; 75 %) con lesiones recidivadas y un caso (1/4; 25 %) con una lesión *de novo*. Se procedió al marcaje con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sulfuro coloidal guiado mediante punción percutánea con TC, comprobando su localización con SPECT-TC, y se consiguió la localización intraoperatoria de todas las lesiones (100 %). Finalmente, Manca *et al.* [344] describió un caso de leiomioma uterino con una recidiva multifocal, que fue marcado con [<sup>99m</sup>Tc] unido a macroagregado de albúmina humana, depositado mediante punción percutánea con TC. Esto permitió la localización intraoperatoria de las cuatro lesiones marcadas, con un porcentaje de éxito del 100 %.

Para la localización del sarcoma de partes blandas también se han empleado semillas magnéticas no radioactivas [339]. La comunicación de Stark *et al.* [339] presentada en la Conferencia Internacional de la Sociedad de Oncología Quirúrgica de 2020 analizó los resultados de la colocación de semillas magnéticas en 10 pacientes con 13 lesiones no palpables o poco definidas. De los 10 pacientes, seis presentaron lesiones recidivadas (60 %). Las semillas se colocaron en el centro de la lesión en el 70 % de los casos y marcando la periferia de las mismas en el 30 % restante. Se consiguió la localización de todas las lesiones y la extirpación de todas las semillas, por lo que la tasa de éxito fue del 100 %.

El dispositivo SAVI SCOUT (Cianna Medical Inc, Aliso Viejo, California) es un sistema de localización basado en un reflector radar que se coloca en la lesión de interés y es activado mediante una sonda productora de luz infrarroja [345]. Fue desarrollado inicialmente para su uso en cirugía mamaria (Figura 27) [345], aunque también se ha empleado para la localización del sarcoma [340].

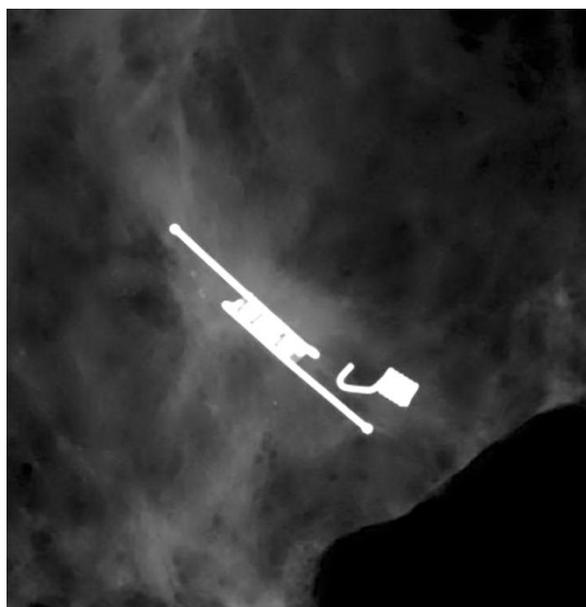


Figura 27. Mamografía de pieza de tumorectomía con detector SAVI SCOUT adyacente a un marcador. Extraído de Jeffries *et al.* [345]

En el estudio de Broman *et al.* [340] de 2021 se analizaron los resultados de la extirpación de 10 sarcomas no palpables extirpados con ayuda del reflector SAVI SCOUT, siendo ocho de ellas lesiones recidivadas (80 %). Se consiguió la extirpación de todas las lesiones, con tasa de localización del 100 % (10/10). Se describió solamente un error en uno de los casos (1/10; 10 %) en el que se produjo la inactivación del receptor, probablemente en relación con el uso del bisturí eléctrico.

En nuestro estudio la capacidad de localización intraoperatoria de las lesiones mesenquimales mediante cirugía radioguiada con semilla de  $^{125}\text{I}$  fue del 100 % (28/28), consiguiendo la colocación exacta de la semilla en la lesión en el 92,9 % de los casos (26/28). El resultado en la identificación intraoperatoria de la lesión es idéntico al de otros estudios con métodos de localización alternativa [337–344], que han demostrado unas tasas de éxito del 100 %. Sin embargo, es probable que exista un sesgo de publicación de los casos clínicos en los

que la localización no fuera exitosa, ya que los casos de localización incorrecta solo aparecen dentro de series de mayor tamaño muestral.

Por otra parte, en nuestro estudio hubo una complicación intraoperatoria con la semilla de  $^{125}\text{I}$  (1/28; 3,5 %), por caída de la misma, prolongando el acto quirúrgico. Solamente el estudio de Broman *et al.* [340] describió alguna incidencia con el método de localización. Se produjo una inactivación del reflector radar SAVI SCOUT, lo que sitúa la tasa de complicaciones en el 10 % (1/10), un porcentaje superior al descrito en nuestro estudio.

## 1.2. Uso de semilla de $^{125}\text{I}$ en otros escenarios

La localización mediante semilla radioactiva del cáncer de mama no palpable es la principal indicación del uso de semillas de  $^{125}\text{I}$  en cirugía radioguiada. Desde la primera descripción de Gray *et al.* [5] en 2001, varios han sido los estudios que han indicado una capacidad de localización del 100 % de la lesión no palpable. Tanto en los ensayos clínicos de Gray *et al.* [5] (51/51), Lovrics *et al.* [81] (152/152) y Taylor *et al.* [87] (327/327) como en el estudio retrospectivo de van der Noordaa [90] (128/128) se consiguió la extirpación de todas las lesiones. Por contrario, los errores en la localización han sido bajos: el estudio de Langhans *et al.* [85] indicó que no se pudo localizar la lesión diana en uno de los casos (1/195; 0,5 %), mientras que en el artículo de Bloomquist *et al.* [84] no se consiguió extirpar la semilla en la primera pieza quirúrgica enviada en dos casos (2/72; 2,8 %). En relación a las complicaciones con la técnica de marcaje, las incidencias mostradas fueron las dificultades técnicas para la colocación de la semilla (entre el 1,5 % [82] y el 2 % [81]), la colocación subóptima de la semilla (entre el 1,3 % [81] y el 4,8 % [86]) o la migración de la semilla tras su colocación (entre el 0,7 % [81] y el 8,3 % [84]).

La identificación del ganglio axilar positivo previo al tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama es necesaria para reducir la proporción de falsos negativos en la estadificación axilar [18, 24–26, 29]. Existen varios estudios que han conseguido una identificación del 100 % de los ganglios axilares previamente marcados mediante el uso de semillas de  $^{125}\text{I}$ : Straver *et al.* [346] (15/15), Caudle *et al.* [347] (10/10), Nguyen *et al.* [348] (20/20) y van der Noordaa *et al.* [349] (159/159). El resto de artículos muestran una baja tasa de fallo de la técnica, ya que los índices de éxito se sitúan entre el 97 % [350, 351] y el 97,6 %

[53]. La causa fundamental del fallo de la técnica suele ser la ausencia de colocación de la semilla de <sup>125</sup>I en el ganglio previamente marcado [350–352]. Esto podría evitarse a través del marcaje directo del ganglio con la semilla de <sup>125</sup>I [346, 349, 350, 352], dejando la semilla *in situ* durante el periodo de tratamiento neoadyuvante.

En la localización del nódulo pulmonar solitario mediante semilla de <sup>125</sup>I el artículo de Fra-Fernández *et al.* [224] consiguió la localización de todas las lesiones (34/34; 100 %) mientras que el estudio de Gobardhan *et al.* [6] consiguió la localización del 96,4 % (27/28) de las lesiones. La tasa de localización exacta de la lesión se situó entre el 87,5 % (28/32) [224] y el 78,6 % (22/28) [6], con una tasa de desplazamiento de la semilla de entre el 12,5 % (4/32) [224] y el 21,4 % (6/28) [6]. Las complicaciones específicas del procedimiento de localización fueron: el neumotórax leve, con tasas entre 17,9 % [6] y 43,7 % [224]; el neumotórax con necesidad de tubo de tórax, con una tasa del 3,1 % [224]; y la hemorragia intraparenquimatosa, con tasas entre 14,3 % [6] y 40,6 % [224].

Exceptuando el porcentaje de hemorragia intraparenquimatosa de Fra-Fernández *et al.* [224], las tasas de complicación para esta técnica se encuentran dentro de los intervalos de confianza indicados por Park *et al.* [132] para otros métodos de localización del nódulo pulmonar. Así, en la localización guiada por arpón se ha descrito un porcentaje de neumotórax del 35 % (IC 95 %: 28 - 43) y de hemorragia del 16 % (IC 95 %: 7 - 23), en la localización por coils el porcentaje de neumotórax es del 16 % (IC 95 %: 7 - 34) y de hemorragia del 6 % (IC 95 %: 3 - 11), y en la localización por lipiodol se ha descrito un porcentaje de neumotórax del 31 % (IC 95 %: 20 - 46) y de hemorragia del 12 % (IC 95 %: 5 - 23).

En cirugía endocrina, el uso de semillas de <sup>125</sup>I en la cirugía del hiperparatiroidismo solo se encuentra documentado en el artículo de Danschutter *et al.* [7]. Se consiguió localizar el adenoma de interés en el 90 % de los casos (9/10), con dos casos de migración de la semilla (20 %), siendo una de ellas irrecuperable. La tasa de complicaciones en relación al procedimiento de localización de este estudio fue elevada, del 40 %, debido a cuatro casos de hematoma en torno alrededor del marcador.

En la cirugía de la recurrencia o la metástasis cervical del cáncer de tiroides guiada por semilla de <sup>125</sup>I los estudios analizados [8, 189, 213, 226] han incluido un total de 22 pacientes.

En estos artículos la tasa de localización de la lesión de interés ha sido del 100 %, sin complicaciones derivadas de la colocación de la semilla de  $^{125}\text{I}$  ni migración de la misma en ningún caso (0 %).

De este modo, los resultados de nuestro estudio con un 100 % de lesiones mesenquimales localizadas mediante cirugía con semilla de  $^{125}\text{I}$  son equiparables a los mejores resultados en cirugía de la lesión de mama no palpable [5, 81, 87], en identificación del ganglio axilar tras neoadyuvancia [346–349], en cirugía del nódulo pulmonar solitario [224] o en cirugía tiroidea [8, 189, 213, 226].

Por otra parte, la tasa de colocación exacta de la semilla en la lesión en el 92,9 % de los casos solo es discretamente inferior a la publicada en los estudios de cirugía de la mama [81, 86] o en cirugía tiroidea [8, 189, 213, 226], y resulta superior a la indicada en los artículos de cirugía con semilla de  $^{125}\text{I}$  del nódulo pulmonar [6, 224] o del hiperparatiroidismo [7].

## **2. Evaluación de los márgenes quirúrgicos**

### **2.1. Métodos de localización alternativos**

Los estudios de localización alternativos del sarcoma de partes blandas han mostrado resultados variables en su capacidad para la obtención de una pieza quirúrgica con márgenes libres. En los estudios con arpón Zoccali *et al.* [341] consiguió una resección R0 (1/1; 100 %) con el uso de agujas de Kirschner mientras que Chang *et al.* [342] realizó una resección en fragmentos del tumor cuyo resultado final fue de margen afecto (R0: 0/1; 0 %). Con la técnica ROLL el estudio de Tyng *et al.* [338] demostró un porcentaje de resección completa del 100 % (4/4). Por otra parte, en la comunicación de Stark *et al.* [339] con el uso de semillas magnéticas se analizaron los márgenes de ocho de los 10 pacientes, consiguiendo una tasa de resección completa del 87,5 % (7/8), lo que supone un 70 % (7/10) con respecto al total de pacientes del estudio. Con el uso del dispositivo SAVI SCOUT, el artículo de Broman *et al.* [340] indicó que el estado de los márgenes de las nueve lesiones identificadas como sarcoma fue una resección R0 en el 77,8 % de los pacientes (7/9) y que dos lesiones presentaron un margen microscópico afecto R1 (22,2 %). Finalmente, los estudios de Morrison *et al.* [337], Bitencourt *et al.* [338] y Manca *et al.* [344] no informaron del estado de los márgenes quirúrgicos.

Realizando un agregado de los estudios de localización alternativos, el porcentaje de resección completa R0 fue del 55,9 % (19/34), mientras que el porcentaje de pacientes con tumor residual (R1/R2) fue del 11,8 % (4/34), y el 32,3 % (11/34) no informaron del estado de los márgenes. Considerando solo los casos con información completa, el porcentaje de resección R0 fue del 82,6 % (19/23) y el porcentaje de resección incompleta fue del 17,4 % (4/23). En nuestra serie de casos el porcentaje de resección R0 es similar al global de los estudios de localización alternativos, con un 64,3 % de margen libre en el total de lesiones (18/28) frente a un 55,9 % (19/34) en el otro grupo. Sin embargo, el porcentaje de resección incompleta R1/R2 es superior en nuestra serie, con un 35,7 % (10/28) frente al 11,8 % (4/34) del global de los estudios de localización alternativos o el 17,4 % (4/23) de los casos con información completa. No obstante, podría existir un sesgo de publicación en los casos en los que no se informó del resultado del margen de resección por haber obtenido resultados desfavorables.

## **2.2. En la cirugía del sarcoma**

El objetivo de la cirugía del sarcoma es la obtención de una resección completa con un margen de tejido sano [229, 263, 266]. En nuestra serie de casos se consiguió una resección R0 en el 64,3 % de las lesiones (18/28), una resección R1 en el 7,1 % (2/28) y una resección R2 en el 28,6 % (8/28).

En el estudio comparativo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, consiguiendo una resección R0 en el 60,9 % (14/23) de las lesiones mesenquimales extirpadas por cirugía radioguiada, similar al 64,6 % (51/79) conseguido en cirugía convencional. El porcentaje de resección R1 fue del 4,3 % (1/23) y 13,9 % (11/79) y el porcentaje de resección R2 del 34,8 % (8/23) y 21,5 % (17/79) en los grupos de cirugía radioguiada y cirugía convencional, respectivamente.

En los estudios de sarcoma de partes blandas de tronco y extremidades [353–365] las tasas de resección R0 según la clasificación de tumor residual [289] se sitúan entre el 74 % [365] y el 94,7 % [361]. De este modo, las tasas de resección R0 obtenidas en nuestra serie de casos y en el estudio comparativo son inferiores a las descritas en estos estudios.

Sin embargo, nuestro estudio ha empleado la clasificación adaptada por la *Union for International Cancer Control* (UICC) [290], que reduce el porcentaje de R0 obtenido [358] al requerir 1 mm de tejido normal entre el tumor y el borde de la pieza quirúrgica para considerar la resección como R0. Los estudios que han analizado sus resultados con esta clasificación [353, 354, 357, 358, 363, 366–369] han indicado una tasa de resección R0 de entre el 34,1 % [353] y el 72 % [358]. Por ello, nuestra tasa de resección R0 del 64,3 % en la serie de casos y del 60,9 % en el estudio comparativo sí se situaría dentro de los intervalos descritos en la literatura.

Los estudios de sarcoma de partes blandas de tronco y extremidades recidivado han indicado tasas de resección R0 inferiores a las del sarcoma primario intervenido [370–376], situándose entre el 35 % [370] y el 77 % [374]. En este sentido, nuestro estudio presentó un elevado porcentaje de pacientes con lesiones recidivadas en el grupo de cirugía radioguiada, del 78,6 % en la serie de casos y del 87 % en el estudio comparativo, circunstancia que puede afectar a la resecabilidad de la lesión.

La presencia de tumor macroscópico residual clasifica la resección como R2 [289], situándose en los estudios de sarcoma primario de extremidades y tronco entre 1,3 % [354] y el 8,6 % [367]. No obstante, en los estudios que indican la presencia de un margen “positivo”, entendido como afecto por tumor, las tasas resultan superiores, de entre el 12 % [362] y el 29,4 % [357]. Nuestro estudio ha considerado mayoritariamente como resección R2 aquella en la que el borde de la pieza quirúrgica lo constituye el propio tumor, puesto que el análisis retrospectivo impide conocer en la mayor parte de los casos si la resección incompleta fue macroscópica o microscópica. Por ello, las tasas de resección R2 del 28,6 % en nuestra serie de casos y del 34,8 % en el estudio comparativo son más próximas a las de estos últimos estudios.

La tasa de resección según la clasificación MSTS [291] en nuestra serie de casos fue: amplia en el 46,4 % de los casos (13/28), marginal en el 25 % (7/28) e intralesional en el 28,6 % (8/28). En el estudio comparativo se realizó una resección amplia en el 39,1 % (9/23) de las lesiones mesenquimales extirpadas por cirugía radioguiada, sin diferencias estadísticamente significativas con el 57 % (45/79) conseguido en cirugía convencional. El porcentaje de resección marginal fue del 26,1 % (5/23) frente al 21,5 % (17/79) y el porcentaje de resección

intralesional fue del 34,8 % (8/23) y 21,5 % (17/79) en los grupos de cirugía radioguiada y cirugía convencional, respectivamente.

Las tasas de resección amplia y marginal se sitúan dentro del intervalo descrito en la literatura que ha analizado la resección del sarcoma de partes blandas primario según la clasificación MSTS [355, 377–379]. En estos estudios la tasa de resección adecuada (marginal y/o radical) se sitúa entre el 29,9 % [377] y el 93,2 % [379], la tasa de resección marginal entre el 4,2 % [378] y el 58,3 % [377], y la tasa de resección intralesional entre el 1,9 % [379] y el 17 % [355].

En el sarcoma retroperitoneal los límites anatómicos del retroperitoneo dificultan la obtención de un margen amplio libre de tumor, siendo el objetivo del tratamiento quirúrgico una resección macroscópica completa [269]. Los porcentajes de resección macroscópica completa (R0/R1) en la literatura analizada [319, 321–324, 380–389] se sitúan entre el 64,8 % [381] y el 96 % [319, 324], siendo los mejores resultados los obtenidos con la realización de una resección compartimental [319, 322, 324, 388]. Los porcentajes de resección completa R0 en los estudios que lo han analizado [321, 380, 384–386, 388, 389] son más bajos que los previos, situándose entre el 27,5 % [385] y el 54,4 % [380]. En estos estudios el porcentaje de resección R1 se localiza entre el 22,1 % [380] y el 44,7 % [386]. Los resultados de nuestra muestra se sitúan dentro de lo descrito, con una tasa de resección completa (R0/R1) del 71,4 % en la serie de casos y del 65,2 % en el estudio comparativo. Por último, entre los factores que se asocian a una menor tasa de resección completa se encuentran la presencia de un tumor multifocal [383] o la cirugía del sarcoma retroperitoneal recidivado [384, 389].

En resumen, los márgenes quirúrgicos obtenidos en nuestro estudio son similares a los descritos en la literatura del sarcoma de extremidades y tronco primario definido con la clasificación de la *Union for International Cancer Control* (UICC) [290] y algo inferiores a los definidos mediante la clasificación de tumor residual [289]. También son similares a los descritos en los estudios de sarcoma de extremidades y tronco recidivado y se encuentran dentro del rango indicado en los estudios sobre la resección del sarcoma retroperitoneal.

### 2.3. Uso de semilla de <sup>125</sup>I en otros escenarios

La cirugía conservadora de la mama requiere la realización de una extirpación tumoral completa, definida como la ausencia de tumor en el borde de resección de la pieza quirúrgica [18, 24]. La presencia de un margen positivo es un factor que duplica el riesgo de desarrollo de una recidiva local [390]. Por ello, en caso de margen positivo se recomienda proceder a una cirugía de re-escisión para la obtención de márgenes negativos [18, 24], situación que sucede en el 22,9 % (IC 95 %: 21,2 - 24,7) de las pacientes intervenidas [391].

La localización mediante semilla radioactiva de <sup>125</sup>I en el cáncer de mama no palpable ha conseguido reducir la proporción de margen afecto en la pieza quirúrgica de acuerdo con los resultados de la revisión sistemática de Moreira *et al.* [67] (RR: 0,84 [IC 95 %: 0,71 - 0,99]). La proporción de margen afecto en los estudios que mostraron una reducción significativa se situó entre el 8,3 % [392] y el 26,9 % [393] en el grupo de localización por semilla y entre el 13,1 % [392] y el 57 % [5] en el grupo de localización con arpón.

La revisión sistemática de Moreira *et al.* [67] también comparó la técnica de localización con semilla con la técnica ROLL, concluyendo que la localización por semilla presentaba una ventaja estadísticamente no significativa (RR: 0,68 [IC 95 %: 0,34 - 1,33]). En los estudios de Theunissen *et al.* [66] y van der Noordaa *et al.* [90] la proporción de margen afecto en la técnica de localización con semilla de <sup>125</sup>I se situó entre el 7,2 % [66] y el 19,5 % [90] frente un porcentaje de entre el 18,2 % [66] y el 18,5 % [90] en la técnica ROLL.

La técnica de localización guiada por semilla en cirugía de la mama también ha demostrado reducir la proporción de reintervenciones por margen afecto comparado con la técnica guiada por arpón, con un RR de 0,73 (IC 95 %: 0,58 - 0,92) según la revisión sistemática de Moreira *et al.* [67]. De este modo, la proporción de pacientes con reintervención tras una tumorectomía guiada por semilla se sitúa en el rango entre el 5,7 % [82] y el 42,4 % [394] frente a una proporción de entre el 6,4 % [395] y el 54,5 % [394] en la tumorectomía guiada por arpón. El estudio que consiguió una mayor reducción en la necesidad de reintervención fue el publicado por Da Silva *et al.* [396] de 2017, en el que se pasó de una proporción de reintervenciones del 52,7 % en el grupo de cirugía guiada por arpón frente a un 22,4 % con el uso de semilla de <sup>125</sup>I. Por otra parte, los estudios publicados no han mostrado diferencias estadísticamente significativas en las tasas de reintervención en la comparación directa entre la técnica de localización por semilla de <sup>125</sup>I y la técnica ROLL. En estos estudios la proporción

de pacientes reintervenidos con el uso de la semilla de  $^{125}\text{I}$  fue de entre el 6,8 % [91] y el 9,4 % [90], frente a un rango entre el 4,1 % [91] y el 10,9 % [66] en la técnica ROLL.

La obtención de un margen de resección libre de tumor también es relevante en la cirugía del nódulo pulmonar solitario, ya que un margen microscópico afecto es un factor que favorece la recurrencia local y empeora la supervivencia [397]. Se estima que entre el 5 % [398] y el 15 % [399] de resecciones pulmonares presentan un margen afecto. En cirugía radioguiada con semilla de  $^{125}\text{I}$  del nódulo pulmonar solitario los estudios de Gobardhan *et al.* [6] y Fra-Fernández *et al.* [224] consiguieron la resección completa con margen libre de tumor de todas las lesiones extirpadas, con lo que el porcentaje de margen afecto fue del 0 %.

En cirugía tiroidea guiada por semilla de  $^{125}\text{I}$  los estudios de Cambil *et al.* [189], Bortz *et al.* [213] y Vilar *et al.* [226] indicaron una resección completa de todas las lesiones. Solo el estudio de Garner *et al.* [8] indicó la presencia de un tumor no resecable sin una resección traqueal, circunstancia que el paciente había rechazado, por lo que la tasa de resección incompleta R2 se situó en este estudio en el 33 %.

En nuestra serie de casos se consiguió una resección R0 en el 64,3 % de las lesiones (18/28), una resección R1 en el 7,1 % (2/28) y una resección R2 en el 28,6 % (8/28). Esta proporción de pacientes con margen afecto fue superior a la descrita en cirugía del nódulo pulmonar solitario y en cirugía tiroidea. También resulta superior a la mayoría de estudios en cirugía de la mama, puesto que solo presentan una tasa de margen afecto similar o superior los estudios de Rao *et al.* [394] con un 30,3 % (10/33) y el 46 % (20/44) descrito por Rarick *et al.* [400].

En el estudio comparativo no hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de margen afecto, con una resección R0 en el 60,9 % (14/23) de las lesiones mesenquimales extirpadas por cirugía radioguiada y un 64,6 % (51/79) en cirugía convencional, una resección R1 del 4,3 % y del 13,9 % y una resección R2 del 34,8 % y el 21,5 %, respectivamente. Estos resultados difieren de los observados en cirugía de la mama, en el que

la localización mediante semilla radioactiva de  $^{125}\text{I}$  en el cáncer de mama no palpable ha conseguido reducir la proporción de margen afecto en la pieza quirúrgica [67].

No obstante, cabe destacar en este punto que la comparación del margen afecto entre los distintos tumores es dificultosa dadas las diferencias existentes en la biología tumoral y en la localización anatómica de las lesiones.

### **3. El tamaño de la pieza quirúrgica**

#### **3.1. Métodos de localización alternativos**

En los estudios de localización alternativa del sarcoma de partes blandas el diámetro máximo del tumor indicado en el estudio de Broman *et al.* [340] con el dispositivo SAVI SCOUT fue muy similar al presentado en nuestro estudio, con una mediana de 3,5 cm (RIQ: 2,1 – 4,8) frente a 3,3 cm (RIQ: 2 – 5), respectivamente. El volumen de la pieza quirúrgica obtenida solo ha sido analizado en el estudio de Chang *et al.* [342], que indicó que fue de 1,4 cm<sup>3</sup>, muy inferior a la mediana de volumen obtenida en nuestro estudio con semilla de  $^{125}\text{I}$ , que fue de 53,1 cm<sup>3</sup> (RIQ: 20 – 122,9).

#### **3.2. En la cirugía del sarcoma**

En los estudios sobre sarcoma de partes blandas de tronco y extremidades la mediana del tamaño tumoral se sitúa entre 4,6 cm [369] y 9 cm (RIQ: 5,8 - 15) [355]. En estos estudios los tumores de menos de 5 cm suponen entre el 17,5 % [378] y el 47,5 % [368] del total de la muestra. De este modo, el tamaño descrito es superior al descrito en nuestro estudio, en el que la mediana fue de 3,3 cm (RIQ: 2 – 5) en la serie de casos y de 3,4 cm (2,1 – 5) en el grupo de cirugía radioguiada del estudio comparativo. El estudio de Slump *et al.* [401] analizó el volumen del tumor extirpado, que fue de menos de 35 cm<sup>3</sup> en el 23,2 % de la muestra, de nuevo superior a la mediana de volumen descrita en nuestro estudio, de 19,5 cm<sup>3</sup> (RIQ: 3,36 - 43,35) en la serie de casos y de 22 cm<sup>3</sup> (RIQ: 4,4 - 53,6) en el grupo de cirugía radioguiada del estudio comparativo.

En los estudios sobre sarcoma recidivado de partes blandas de tronco y extremidades el tamaño tumoral máximo sí que suele ser más próximo al descrito en nuestro estudio, situándose con una mediana de entre 4,4 cm [373] y 5 cm [372, 374].

En los estudios sobre sarcoma retroperitoneal el diámetro máximo de la lesión presenta una mediana de entre 12 cm (RIQ: 7,5 - 20,0) [402] y 27 cm (rango: 0 - 60) [385], muy superior a lo descrito en nuestro estudio. De hecho, los tumores de menos de 5 cm solo suponen entre el 3 % [382] y el 17,8 % [403] de la muestra en los estudios analizados. La recidiva tumoral del sarcoma retroperitoneal suele presentar un menor tamaño que el tumor primario, con una media de entre 7,2 cm [389] y 8 cm [404], aun así superior al diámetro medio tumoral descrito en nuestro estudio.

### 3.3. Uso de semilla de <sup>125</sup>I en otros escenarios

Las dimensiones de la pieza quirúrgica extirpada son de gran relevancia en la cirugía conservadora de la mama, donde la extirpación de un menor volumen se asocia a un mejor resultado cosmético y a una mayor satisfacción de las pacientes [405]. Ninguno de los ensayos clínicos que han comparado la localización guiada por semilla frente al arpón ha conseguido demostrar una reducción en el peso [81, 85, 87] o en el volumen [5, 81, 84, 87] de la pieza quirúrgica, mientras que solo unos pocos estudios observacionales han demostrado una reducción en el volumen de la pieza quirúrgica. Milligan *et al.* [406] mostraron una reducción estadísticamente significativa (p: 0,018) en el peso de la pieza quirúrgica para un tamaño tumoral similar en su estudio comparativo entre la localización guiada por semilla, con una media de 31,55 gramos (rango: 4,5 - 112), frente a la localización mediante arpón, que tuvo una media de 37,42 gramos (rango: 3,8 - 59). De este modo, la proporción del peso de la pieza quirúrgica entre el tamaño total del tumor era menor en el grupo de cirugía radioguiada (2,16 vs. 2,24; p: 0,024). Por otra parte, el estudio de Angarita *et al.* [392] también demostró una reducción estadísticamente significativa (p: 0,008) en el volumen de la pieza quirúrgica en la extirpación guiada por <sup>125</sup>I (media: 21,4 cm<sup>3</sup> [SD: 21,8]) frente a la extirpación guiada por arpón (30,2 cm<sup>3</sup> [23,0]).

Del mismo modo, en la comparación de la técnica guiada por semilla frente a la técnica ROLL solo el estudio de van der Noordaa *et al.* [90] ha mostrado una reducción estadísticamente significativa en el peso de la pieza quirúrgica al ajustado por el tamaño tumoral con la localización guiada por semilla. En este estudio el peso de la pieza quirúrgica fue 12 gramos (IC 95 %: 2,6 - 21) menor en el carcinoma ductal *in situ* (p: 0,012). No obstante, la diferencia no fue significativa (p: 0,530) en el carcinoma infiltrante entre la localización guiada por semilla (37 gramos) y la técnica ROLL (43 gramos). Por el contrario, ni Theunissen

*et al.* [66] ni Niinikoski *et al.* [91] han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas radioguiadas de localización.

Nuestro estudio comparativo indicó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el volumen de la pieza quirúrgica obtenida en cirugía radioguiada ( $67 \text{ cm}^3$  [RIQ: 23,2 - 122,9]) y cirugía convencional ( $99,8 \text{ cm}^3$  [RIQ: 39,0 - 209,8]). Esto es similar a lo objetivado en los ensayos clínicos de cirugía radioguiada mediante semilla en cirugía de la mama, en la que habitualmente no ha habido diferencias en el peso [81, 85, 87] ni en el volumen [5, 81, 84, 87] de la pieza quirúrgica.

En otras aplicaciones, el estudio de Gobardhan *et al.* [6] de cirugía radioguiada con semilla de  $^{125}\text{I}$  del nódulo pulmonar solitario indicó un volumen medio de la pieza quirúrgica de  $54,4 \text{ cm}^3$  (rango: 10,6 - 331,1) para un diámetro del nódulo pulmonar de 1,3 cm (rango: 0,7 - 2,4). El diámetro medio del nódulo pulmonar fue similar al descrito por Fra-Fernández *et al.* [224] con 1,2 cm (rango: 0,4 - 3).

En cirugía tiroidea con semilla de  $^{125}\text{I}$  la mediana de diámetro máximo de la lesión se situó entre los 0,8 cm (rango: 0,72 - 1,2) del estudio de Vilar *et al.* [226] y los 1,5 cm (RIQ: 0,8 - 1,75) del estudio de Cambil *et al.* [189]. El volumen de la pieza quirúrgica solamente fue analizado en el artículo de Garner *et al.* [8], quien indicó una mediana de  $6 \text{ cm}^3$  (rango: 3 - 11).

El diámetro máximo del tumor mesenquimal en nuestro estudio fue de 3,3 cm (RIQ: 2 - 5), un diámetro superior al descrito en los estudios de cirugía pulmonar o cirugía tiroidea. Por otra parte, el volumen de la pieza quirúrgica obtenida fue de  $53,1 \text{ cm}^3$  (RIQ: 20 - 122,9), similar a los  $54,4 \text{ cm}^3$  de la pieza de resección pulmonar descrita en el estudio de Gobardhan *et al.* [6], y superior al volumen de la pieza descrito por Garner *et al.* [8] en cirugía tiroidea.

## **4. El tiempo quirúrgico**

### **4.1. Métodos de localización alternativos**

En los estudios de localización alternativos del sarcoma de partes blandas solamente Bitencourt *et al.* [338] con técnica ROLL indicó el tiempo quirúrgico, que tuvo una mediana de 180 minutos (rango: 135 - 275). Esto es superior a la mediana del tiempo quirúrgico objetivada en nuestra serie de casos de localización del sarcoma mediante semilla de <sup>125</sup>I, que fue de 120 minutos (RIQ: 77,5 – 142,5).

### **4.2. En la cirugía del sarcoma**

El tiempo quirúrgico empleado en la cirugía del sarcoma de partes blandas de tronco y extremidades es variable y se sitúa entre los 70 minutos (RIQ: 48 - 103) [407] y los 104 minutos [408], aunque puede llegar hasta los 401 minutos (SD: 199) en casos en los que se requieran procedimientos reconstructivos adicionales [409]. El tiempo quirúrgico del grupo de cirugía convencional fue similar al indicado en la literatura, con 100 minutos (RIQ: 50 - 175), mientras que en el grupo de cirugía radioguiada con semilla de <sup>125</sup>I fue algo superior, de 120 minutos (RIQ: 85 - 150). Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, podrían reflejar la mayor dificultad para la localización de la lesión, lo que pudo motivar la elección de una técnica radioguiada.

En el sarcoma retroperitoneal la mediana de duración de la intervención quirúrgica ha sido de entre 211 minutos (RIQ: 158 - 279) [404] y 240 minutos (RIQ: 180 - 390) [384]. Estos tiempos son ampliamente superiores a los descritos en nuestro estudio, pero corresponden a series en las que se realizaron resecciones multiviscerales [384, 404] sobre lesiones de mayor tamaño [384], circunstancias que no son completamente equiparables a las de nuestro estudio.

### **4.3. Uso de semilla de <sup>125</sup>I en otros escenarios**

En cirugía conservadora de la mama la revisión sistemática de Moreira *et al.* [67] no reveló diferencias estadísticamente significativas en el tiempo quirúrgico de los pacientes intervenidos, aunque sí que hubo una tendencia favorable hacia la técnica de localización mediante semilla, con una reducción de 7,67 minutos en el tiempo quirúrgico

(IC 95 %: -19,79 - +4,45). Varios artículos han mostrado tiempos quirúrgicos similares entre grupos [5, 85, 410], mientras solo unos pocos estudios han mostrado diferencias estadísticamente significativas en esta variable. De este modo, Lovrics *et al.* [81] indicó una reducción media de 2,8 minutos en el tiempo quirúrgico con la semilla de  $^{125}\text{I}$  (19,4 [SD: 7,5] vs. 22,2 [SD: 8,9]). Stelle *et al.* [411] también presentó una reducción significativa en el tiempo quirúrgico en lesiones malignas con la cirugía radioguiada (70 minutos) frente a la cirugía con arpón (86 minutos), y Angarita *et al.* [392] mostró un menor tiempo quirúrgico en el grupo de cirugía con semilla (39,5 minutos [SD: 8]) frente a la cirugía con arpón (68,8 minutos [SD: 6,3]) tanto en carcinoma infiltrante como en carcinoma ductal *in situ*. Por último, los tiempos quirúrgicos entre la cirugía guiada por semilla y la cirugía con técnica ROLL no han sido evaluados en ninguno de los estudios previamente mencionados [66, 90, 91].

Los estudios comparativos realizados en cirugía radioguiada del nódulo pulmonar tampoco han demostrado beneficios en el tiempo quirúrgico. El estudio de Davini *et al.* [150] indicó que el tiempo quirúrgico medio para la resección toracoscópica mediante la técnica ROLL era de 48 minutos (rango: 28 - 95) frente a 44 minutos (rango: 24 - 98) en el grupo guiado por arpón. Los tiempos quirúrgicos fueron similares en el estudio de Gonfiotti *et al.* [151], en el que la resección guiada por medio de la técnica ROLL tuvo una media de 43 minutos (rango: 20 - 85) y la resección mediante arpón 41 minutos (rango: 24 - 98).

En la resección guiada con semilla de  $^{125}\text{I}$ , el estudio de Fra-Fernández *et al.* [224] indicó que el tiempo quirúrgico medio para la extirpación toracoscópica de la lesión fue de 18 minutos (rango: 12 - 36). Estos tiempos son inferiores a los de series actuales de pacientes intervenidos por toracoscopia con resección en cuña sin técnicas de localización (mediana: 37 min [RIQ: 30 - 55]) [159], mediante técnica ROLL (media: 44 min [rango: 25 - 130]) [162], o con el uso de lipiodol (mediana: 99,8 min [RIQ: 64,5 - 123,3]) [412]. No obstante, este beneficio no ha sido demostrado en estudios comparativos entre la técnica con semilla de  $^{125}\text{I}$  y otros medios de localización alternativos.

En cirugía del hiperparatiroidismo, el artículo de Danschutter *et al.* [7] con el uso de semillas de  $^{125}\text{I}$  indicó que la mediana de duración del procedimiento quirúrgico fue de 27 minutos (RIQ: 24 - 36,75). Ello resulta discretamente superior a la duración de una paratiroidectomía mínimamente invasiva no radioguiada en manos expertas, que tiene una

duración de unos 16,4 minutos (SD: 3,3; rango: 7 - 39) y es similar a la duración de una exploración bilateral, con unos 22,3 minutos (SD: 7,4; rango: 12 - 91) [413]. En la paratiroidectomía guiada por [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI, el mismo grupo de autores, declararon un tiempo quirúrgico medio similar a los anteriores, de 19 minutos (SD: 1,7). No obstante, otros autores han indicado tiempos quirúrgicos superiores en la cirugía del hiperparatiroidismo con [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestaMIBI, como los 37 minutos (SD: 14) del estudio de Rubello *et al.* [172] o la media de 67 minutos (SD: 15) del estudio de Gencoglu *et al.* [176]. Los tiempos quirúrgicos de la técnica ROLL son discretamente inferiores a la técnica con <sup>125</sup>I y se sitúan entre los 18 minutos (SD: 7) de Soyly *et al.* [186] y los 23 minutos (SD: 7) de Ilgan *et al.* [184].

En cirugía radioguiada por semilla de <sup>125</sup>I del cáncer de tiroides, la mediana del tiempo quirúrgico se sitúa entre los 35 minutos (RIQ: 28 - 46,25) del estudio de Cambil *et al.* [189] y los 140 minutos (rango: 106 - 190) del estudio de Bortz *et al.* [213]. El tiempo quirúrgico medio para una reintervención en el lecho de la tiroidectomía sin cirugía radioguiada se situó en 125 minutos (SD: 5,3) en el estudio de Chao *et al.* [414]. Para las técnicas de cirugía radioguiada, el tiempo quirúrgico medio con [<sup>131</sup>I]NaI fue de entre 90 minutos (rango: 43 - 180) [196] y 102 minutos (rango: 60 - 180) [195], con [<sup>18</sup>F]FDG fue de 149 minutos (SD: 64) [193], y con técnica ROLL se situó entre los 30 (SD: 10,82) [209] y los 60 minutos (rango: 25 - 135) [211].

El tiempo quirúrgico en nuestra serie de casos fue de 120 minutos (RIQ: 77,5 – 142,5) para la extirpación del tumor mesenquimal guiado por semilla de <sup>125</sup>I, superior a los descritos para cirugía de la mama, del nódulo pulmonar, del hiperparatiroidismo o del tiroides, siendo solo similares a los 140 minutos (rango: 106 - 190) del estudio de Bortz *et al.* [213].

En nuestro estudio comparativo no hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo quirúrgico del grupo de la cirugía radioguiada (120 minutos [RIQ: 85 - 150]) y la cirugía convencional (100 minutos [50 - 175]). Del mismo modo, en la literatura analizada la mayoría de los estudios no demuestran diferencias en los tiempos quirúrgicos con el uso de cirugía radioguiada. Así, en cirugía de la mama solo unos pocos estudios han indicado una reducción clínicamente relevante del tiempo quirúrgico [392, 411]. Por otra parte, en la cirugía del nódulo pulmonar [224] o en cirugía de la recidiva del cáncer de tiroides [189] la reducción aparente de los tiempos quirúrgicos no ha sido evaluada en estudios comparativos con las técnicas convencionales.

## 5. La estancia hospitalaria

### 5.1. Intervalo entre la técnica radioguiada y la cirugía

Una de las ventajas de las semillas de  $^{125}\text{I}$  para su uso en cirugía radioguiada es que permite la colocación en días previos a la intervención quirúrgica, lo que facilita la planificación logística del acto quirúrgico [66]. Esta intervención puede ser realizada de forma ambulatoria, de forma que no prolonga la estancia hospitalaria del paciente.

En los estudios sobre localización en cirugía conservadora de mama algunos autores han procedido a la colocación de la semilla en el mismo día de la intervención quirúrgica [81, 85, 86]. No obstante, lo habitual es la colocación previa a la cirugía, pudiendo ser realizado en el día previo [66, 85], la semana previa [84, 86, 87] o incluso varias semanas antes de la intervención [90, 91].

En el uso de la semilla para la realización de una disección axilar dirigida en el cáncer de mama con neoadyuvancia, el tiempo desde el implante de la semilla hasta la realización de la cirugía ha sido mucho más prolongado. Solo en los estudios de Caudle *et al.* [52, 347] y en algunos pacientes de los estudios de van der Noordaa *et al.* [349] y Rebollo Aguirre *et al.* [352] se procedió a la colocación de la semilla en la misma semana de la cirugía. Por el contrario, en los estudios de Koolen *et al.* [53], Straver *et al.* [346] y Donker *et al.* [350] la semilla se mantuvo en la axila una mediana de entre 17 y 18 semanas. Los tiempos fueron incluso superiores en los estudios de van der Noordaa *et al.* [349], con una mediana de 21,5 semanas o Rebollo Aguirre *et al.* [352], con una media de 29 semanas (SD: 4,6).

En cirugía radioguiada por semilla del nódulo pulmonar solitario todas las semillas se colocaron previas a la cirugía en el estudio de Fra-Fernández *et al.* [224]: el día previo (11/32; 34,4 %), durante la semana previa (13/32; 40,6 %) o a más de una semana de la intervención (8/32; 25 %). En el estudio de Gobardhan *et al.* [6] se colocó en el día previo solo en el día en el 14,3 % (4/28) de la muestra, mientras que el resto fueron colocadas en el mismo día de la cirugía (24/28; 85,7 %).

En cirugía endocrina guiada con semilla de  $^{125}\text{I}$ , el estudio de Danschutter *et al.* [7] sobre hiperparatiroidismo indicó que la colocación de la semilla se realizó habitualmente en el día previo a la intervención quirúrgica (7/10; 70 %), mientras que en el resto de pacientes se colocó dos días antes de la cirugía (1/10; 10 %), o el mismo día de la cirugía (2/10; 20 %). En

cirugía tiroidea, la colocación se realizó en el mismo día de la intervención quirúrgica [8, 213] o en la semana previa a la cirugía [8, 189, 213].

En nuestro estudio los pacientes también se beneficiaron de la colocación de la semilla de  $^{125}\text{I}$  en los días previos a la intervención quirúrgica, con una mediana de 2 días (RIQ: 1 - 8), y solo un 11,1 % (3/28) de semillas colocadas en el mismo día de la cirugía. Este plazo es similar al descrito en la mayor parte de la literatura [7, 8, 52, 66, 84–87, 189, 213, 224, 347, 349, 352]. Del mismo modo, estos tiempos son similares a los indicados en la comunicación de Stark *et al.* [339] sobre el uso de semillas magnéticas, en el que el tiempo medio desde la colocación de la semilla hasta la cirugía fue de 5,5 días (rango: 1 - 42).

Por el contrario, la colocación del arpón se suele realizar casi de forma invariable el mismo día de su intervención, como demuestran los numerosos estudios realizados en cirugía conservadora de la mama [5, 66, 71, 73, 76, 77, 81, 84–86]. En la localización del sarcoma por arpón la colocación también se realizó el mismo día de la intervención quirúrgica [337, 342], mientras que la localización mediante agujas de Kirschner [341] se realizó el día previo a la intervención quirúrgica.

La técnica ROLL permite algo más de flexibilidad ya que, aunque suele marcarse la lesión también en el día de la intervención [66, 69, 70, 73, 76, 77, 184–186, 205–212], puede ser realizada en una ventana de 24 horas previas a la cirugía [71, 72, 90, 208]. En la localización del sarcoma mediante técnica ROLL los autores ampliaron un poco más este plazo, procediendo al marcaje de la lesión hasta 36 horas antes de la intervención quirúrgica [338, 343].

En relación a otras técnicas de cirugía radioguiada, la cirugía del hiperparatiroidismo con [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-sestaMIBI debe realizarse la misma mañana de la cirugía [172–174, 176, 179, 180], con un intervalo que puede ser prolongado en caso de ser necesaria la realización de una gammagrafía antes de la cirugía [173, 174, 179]. En cirugía radioguiada de tiroides con [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-sestaMIBI el radiofármaco se ha administrado unas dos horas antes de la cirugía [197] o incluso en el mismo acto quirúrgico [192]. Por otra parte, en cirugía tiroidea radioguiada con [ $^{131}\text{I}$ ]NaI se ha empleado un periodo de espera de 5 días [191, 192], mientras que con el uso de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG los tiempos han sido más variables: 30 minutos antes de la

cirugía [200], entre 2 y 6 horas previas a la cirugía y tras la realización de un PET-TC [201], o entre 15 y 30 días tras el PET-TC [193].

## **5.2. Estancia postquirúrgica**

### **Métodos de localización alternativos**

La estancia hospitalaria de los estudios de localización alternativos del sarcoma de partes blandas solo aparece recogida en el estudio de Bitencourt *et al.* [338]. En esta serie de casos de localización mediante técnica ROLL la estancia hospitalaria tuvo una mediana de 2 días (rango: 2 - 7). Esto resulta discretamente superior a la mediana de estancia hospitalaria de 4 días (RIQ: 1 - 7) que presentó nuestra serie de casos de localización del sarcoma mediante semilla de <sup>125</sup>I.

### **En la cirugía del sarcoma**

En la cirugía del sarcoma de partes blandas la estancia quirúrgica es variable, situándose entre 1 día [408] y 5 días [415], aunque puede llegar hasta los 11,8 días (SD: 9,2) en los casos de cirugías más complejas o con la aparición de complicaciones postoperatorias [409]. La estancia hospitalaria de nuestro estudio fue de 4 días (RIQ: 2 - 7) en el grupo de cirugía radioguiada y de 3 días (RIQ: 2 - 7) en el grupo de cirugía convencional, por lo que se sitúa dentro del intervalo descrito en la literatura.

La estancia hospitalaria tras la cirugía del sarcoma retroperitoneal suele ser prolongada, situándose entre los 12 (RIQ: 9 - 21) [416] y los 14 días (rango: 4 - 67) [415]. Esta estancia es ampliamente superior a la descrita en nuestro estudio, pero corresponde a estudios en los que se realizaron cirugías de mayor complejidad para la resección de la recidiva.

### **Uso de semilla de <sup>125</sup>I en otros escenarios**

La estancia hospitalaria no ha sido analizada en los ensayos clínicos realizados en cirugía de la mama sobre la localización guiada mediante semilla de <sup>125</sup>I en comparación con la localización mediante arpón [5, 81, 84–87]. En cirugía mediante técnica ROLL solo Moreno *et al.* [70] indicó una reducción en la estancia hospitalaria mediante un circuito ambulatorio. En este estudio la cirugía por técnica ROLL se realizaba bajo anestesia local y con alta hospitalaria el mismo día de la intervención, con una estancia de media de 3,06 horas, frente a

una intervención bajo anestesia general en el grupo con arpón, con una estancia postoperatoria de 18,7 horas.

Los estudios comparativos realizados en cirugía radioguiada del nódulo pulmonar no han conseguido demostrar una reducción en la estancia hospitalaria. En el estudio de Davini *et al.* [150] la estancia media fue de 4 días (rango: 3 - 6) en el grupo de la técnica ROLL, con una media idéntica en el grupo de la cirugía guiada por arpón (rango: 4 - 8). Del mismo modo, el estudio de Gonfiotti *et al.* [151], indicó que la estancia media fue la misma en los grupos resección mediante técnica ROLL y mediante arpón, de 4 días (rango: 3 - 6).

En los estudios de cirugía del nódulo pulmonar con semilla de  $^{125}\text{I}$  las estancias medias han sido similares a los estudios comparativos. El estudio de Gobardhan *et al.* [6] presentó una estancia hospitalaria media de 5 días (rango: 3 - 10); y el estudio de Fra-Fernández *et al.* [224], de 3,8 días (rango: 1 - 12). Del mismo modo, estos resultados son comparables a los obtenidos en otros de pacientes intervenidos por toracoscopia con resección en cuña sin técnicas de localización (mediana: 3,7 min [RIQ: 1 - 6]) [159], o mediante técnica ROLL (media: 3,9 días [rango: 1 - 7]) [162].

La estancia postquirúrgica tras la cirugía del hiperparatiroidismo puede ser de tan solo unas pocas horas si se realiza de forma ambulatoria [413], o situarse cercana a los dos días de ingreso [417]. Los estudios sobre cirugía radioguiada han mostrado estancias postoperatorias dentro de este intervalo. En la técnica con [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-sestaMIBI la estancia media fue de 2,4 horas (SD: 0,2) en el estudio de Norman y Chheda [173], y de 1,2 días (SD: 0,3) en el grupo de Rubello *et al.* [172]. Con técnica ROLL, la estancia indicada por Urkan *et al.* [185] fue de 1,5 días. No existen datos en sobre la estancia en cirugía radioguiada con semilla de  $^{125}\text{I}$ , ya que el artículo de de Danschutter *et al.* [7] no analizó esta variable.

La estancia en cirugía tiroidea radioguiada con semilla de  $^{125}\text{I}$  descrita en el estudio de Bortz *et al.* [213] tuvo una media de 1 día, con un rango de entre 0,1 y 4 días. En el estudio de Borsò *et al.* [208] con técnica ROLL la estancia media fue de 1,4 días (SD: 0,3), con un rango de entre 1 y 2 días. Estas estancias son inferiores a las descritas en cirugía tiroidea de revisión no

radioguiada, en la que la estancia hospitalaria media descrita por Chao *et al.* [414] fue de 5,8 días (SD: 0,8). Más prolongada aún es la estancia descrita en los estudios de cirugía tiroidea radioguiada con [<sup>131</sup>I]NaI [191, 195, 196] en los que son necesarios al menos 7 días desde la administración inicial del [<sup>131</sup>I]NaI hasta la realización de un rastreo corporal total postquirúrgico.

La estancia posquirúrgica en nuestra serie de casos tuvo una mediana de 4 días (RIQ: 1 - 7), similar al descrito en cirugía del nódulo pulmonar [6, 150, 151, 224] y superior al descrito en cirugía endocrina radioguiada [172, 208, 213]. El estudio comparativo no demostró diferencias en la estancia posquirúrgica entre los grupos de cirugía radioguiada (4 días [RIQ: 2 - 7]) y cirugía convencional (3 días [RIQ: 2 - 7]). Ello resulta similar a lo descrito en la mayor parte de los estudios de cirugía radioguiada, que suelen mostrar estancias hospitalarias similares a las de la cirugía convencional. Por el contrario, la reducción de la estancia posquirúrgica suele depender de modificaciones en la técnica anestésica o por el uso de circuitos de cirugía ambulatoria [70].

## **6. Complicaciones postoperatorias**

### **6.1. Métodos de localización alternativos**

Ninguno de los estudios de localización alternativa del sarcoma que han analizado esta variable [337, 343] ha indicado que hubiera complicaciones tras la intervención quirúrgica. De este modo, tanto el estudio de Morrison *et al.* [337] con la localización mediante arpón como el estudio de Bitencourt *et al.* [343] con la técnica ROLL indicaron una tasa de complicaciones del 0 %. Por ello, aunque la tasa de complicaciones postoperatorias de nuestro estudio con la localización mediante semilla de <sup>125</sup>I es baja, del 5,9 %, resulta superior a la descrita en estudios similares.

### **6.2. En la cirugía del sarcoma**

En la cirugía del sarcoma de extremidades y tronco la tasa de morbilidad postoperatoria global se sitúa entre el 7,2 % [408] y el 54,3 % [407], con una tasa de reintervención del 13,4 % (IC 95 %: 10,2 - 16,5) [418] y una mortalidad perioperatoria de entre el 0,3 % [408] y el 1,6 % [407]. En la cirugía del sarcoma recidivado las tasas de complicación

descritas se encuentran dentro de estos intervalos, con una tasa de morbilidad global del 40 % [371] y una tasa de reintervención del 10 - 11 % [370, 371].

Las complicaciones más habituales se encuentran en relación con la herida quirúrgica, que presenta una tasa de complicación global del 30,2 % (IC 95 %: 26,7 - 33,5) según la revisión sistemática de Slump *et al.* [418]. Como complicaciones específicas se encuentran la infección de la herida quirúrgica (del 5,2 % [408] al 29,1 % [407]), la dehiscencia de la herida quirúrgica (del 6,4 % [409] al 19 % [419]), y la hemorragia o hematoma (del 1,3 % [409] al 5 % [419]).

En la cirugía del sarcoma retroperitoneal la tasa de morbilidad postoperatoria global se sitúa entre el 22 % [321] y el 33,2 % [402], con una tasa de reintervención de entre el 6,2 % [382] y el 14,4 % [416] y una mortalidad perioperatoria de entre el 0,5 % [402] y el 6,4 % [384]. Las complicaciones específicas más frecuentemente descritas han sido: la infección de la herida quirúrgica, con tasas entre el 3,6 % [384] y el 11,2 % [416]; la infección profunda del sitio quirúrgico, entre el 3,6 % [384] y el 11,6 % [416]; la hemorragia, entre el 2,9 % [416] y el 18 % [415]; o la fuga anastomótica: entre el 3,6 % [384] y el 7,2 % [404].

En nuestro estudio la tasa de reintervención se situó en el 5,9 % (1/17) en la serie de casos y en el 6,7 % (1/15) y en el 7,5 % (5/66) en los grupos de cirugía radioguiada y cirugía convencional del estudio comparativo, respectivamente. De este modo, el porcentaje de reintervención se sitúa en el rango bajo de lo descrito para el sarcoma de extremidades y tronco y para el sarcoma retroperitoneal.

### **6.3. Uso de semilla de <sup>125</sup>I en otros escenarios**

La cirugía conservadora de la mama radioguiada con semilla de <sup>125</sup>I es una técnica segura que no ha demostrado tener más complicaciones postquirúrgicas que la cirugía guiada por arpón [67]. En los ensayos clínicos sobre la técnica de localización por semilla frente al arpón la tasa global de complicaciones se ha situado entre el 7,8 % [85] y el 12,1 % [81] frente a una tasa de entre el 6,15 % [85] y el 7,8 % [81] en el grupo del arpón, sin diferencias estadísticamente significativas. Solo el estudio de Langhans *et al.* [85] ha detallado las complicaciones específicas entre la tumorectomía guiada por semilla frente al arpón, que fueron, respectivamente: el seroma (2,6 % vs. 1 %), el hematoma (1 % vs. 1,5 %), la infección de herida quirúrgica (3,1 % vs. 3,1 %), y la dehiscencia de herida quirúrgica (0,5 % vs. 0,5 %).

La cirugía toracoscópica suele presentar una baja tasa de complicaciones, siendo las más frecuentes la fuga aérea persistente (4,7 %), la hemorragia con necesidad de transfusión (2 %) o las complicaciones infecciosas (0,6 %) [420]. En los estudios de cirugía radioguiada por semilla del nódulo pulmonar solitario de Gobardhan *et al.* [6] y Fra-Fernández *et al.* [224] no se describió que hubiera complicaciones postoperatorias.

Las complicaciones que pueden aparecer tras la cirugía del hiperparatiroidismo son la hipocalcemia (1,9 %) [421], el hematoma cervical (0,8 %) [421] y la parálisis transitoria (2,5 %) [422] o definitiva (0,4 %) del nervio laríngeo recurrente [421]. En el artículo de Danschutter *et al.* [7] sobre la cirugía radioguiada mediante semilla de <sup>125</sup>I hubo un caso de parálisis transitoria del nervio laríngeo recurrente, lo que situó la tasa de complicaciones quirúrgicas en el 10 % (1/10). Sin embargo, dado el bajo tamaño muestral resulta difícil afirmar que esta técnica se asocie a un mayor porcentaje de complicaciones.

La cirugía por recidiva de cáncer de tiroides presenta un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, en función de la extensión de la cirugía previa y la fibrosis postquirúrgica [188]. En la cirugía de la recidiva del cáncer de tiroides no radioguiada las tasas de complicaciones descritas por Onkendi *et al.* [423] han sido: el hipoparatiroidismo (3 %), la parálisis permanente del nervio laríngeo recurrente (0,5 %), el hematoma cervical (1,6 %) y la infección del sitio quirúrgico (1,4 %). En relación a las complicaciones transitorias, el estudio de Pironi *et al.* [424] indicó un 45 % de hipocalcemia transitoria y un 1,3 % de lesión transitoria del nervio laríngeo recurrente.

En los estudios de localización con semilla de <sup>125</sup>I las complicaciones descritas han sido un 10 % (1/10) de hipoparatiroidismo transitorio en el artículo de Cambil *et al.* [189] y un 33 % (2/6) de lesión transitoria del nervio laríngeo recurrente en el artículo de Bortz *et al.* [213], mientras que el artículo de Vilar Tabanera *et al.* [226] no mostró complicaciones. En cirugía con técnica ROLL, las complicaciones descritas han sido el hipoparatiroidismo transitorio (4,7 [207] - 6,5 % [194]), la lesión transitoria del nervio laríngeo recurrente (3,4 [212] - 4,3 % [194]) y la lesión definitiva del nervio laríngeo recurrente (3,4 % [212]). De este modo, la tasa de complicaciones en cirugía radioguiada resulta similar a la descrita en cirugía convencional, con algunos porcentajes algo superiores quizás limitados por el reducido tamaño muestral.

En nuestra serie de casos solo hubo una complicación postoperatoria (1/17; 5,9 %), clasificada como grado III de Clavien-Dindo [425], que consistió en una necrosis cutánea que requirió reintervención. Este porcentaje resulta inferior al descrito en cirugía radioguiada con semilla de <sup>125</sup>I de la mama [81, 85], en cirugía del hiperparatiroidismo [7] o en algunos estudios de cirugía de tiroides [189, 213]. Solo se ve superado por los estudios que no describieron complicaciones posquirúrgicas, como los estudios de cirugía radioguiada con semilla de <sup>125</sup>I de nódulo pulmonar [6, 224] o el estudio de Vilar Tabanera *et al.* [226] en cirugía de tiroides.

En el estudio comparativo no hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al porcentaje de complicaciones en cirugía radioguiada (6,7 %; 1/15) o cirugía convencional (9 %; 6/66). Esto concuerda con los resultados de la literatura, en los que la cirugía radioguiada no se asocia a un mayor desarrollo de complicaciones posquirúrgicas, como hemos analizado en cirugía de la mama o cirugía del nódulo pulmonar. Por otra parte, los estudios que tienen porcentajes de complicaciones superiores a lo descrito en la literatura con las técnicas convencionales [7, 189, 213] presentan un bajo tamaño muestral, por lo que los porcentajes se ven muy afectados ante la aparición de complicaciones.

## **7. Resultados oncológicos**

### **7.1. Métodos de localización alternativos**

En los estudios de localización alternativos del sarcoma de partes blandas los resultados oncológicos han sido variables, y con tiempos de seguimiento algo limitados. El estudio de Zoccali *et al.* [341] de la extirpación guiada por agujas de Kirschner mostró buenos resultados a los dos años de seguimiento, sin evidencia de recidiva local ni metastásica. El caso clínico de Chang *et al.* [342] de resección guiada por arpón con resultado de margen afecto tuvo una recidiva local a los dos meses de la cirugía, tratada con ablación por radiofrecuencia. Este caso no presentó progresión metastásica en el momento de la publicación del artículo, aunque no se especificó el seguimiento. Por otra parte, Manca *et al.* [344] describió que la paciente con leiomioma uterino intervenida mediante técnica ROLL no tuvo recidiva posterior, aunque de nuevo, no se especificó el tiempo de seguimiento.

El estudio que ofrece mejores resultados para su análisis ha sido el estudio de Broman *et al.* [340], con una mediana de seguimiento fue de 7 meses (RIQ: 3,5 - 12). En este periodo seis pacientes continuaron libres de enfermedad (60 %), uno presentó recurrencia local por un

sarcoma pleomórfico indiferenciado tras un margen microscópico afecto y requirió amputación de la extremidad inferior (10 %), y tres pacientes progresaron en forma de enfermedad metastásica (30 %). Nuestro estudio de localización mediante semilla de <sup>125</sup>I tuvo una mediana de seguimiento más prolongada, de 22,8 meses (RIQ: 7,9 - 45,55), con una proporción de pacientes libres de enfermedad del 46,7 % (7/15), un porcentaje de recidiva local del 53,3 % (8/15), un porcentaje de progresión a enfermedad metastásica del 27,3 % (3/11) y un exitus durante el seguimiento (1/9; 11,1 %). De este modo, aunque la proporción de recidiva locorregional es superior en nuestro estudio, ello podría estar justificado por un mayor tiempo de seguimiento, lo que ha permitido la realización de sucesivas cirugías de la recidiva en los mismos pacientes.

## **7.2. En la cirugía del sarcoma**

En la cirugía del sarcoma de partes blandas de extremidades y tronco la supervivencia libre de recurrencia locorregional a 5 años tras la extirpación completa del tumor se sitúa entre el 67,1 % [360] y el 90,5 % [361]. La presencia de un margen afecto reduce la supervivencia libre de recurrencia, pasando a situarse entre el 36,1 % [360] y el 63,9 % [361]. Los estudios sobre sarcoma recidivado muestran además que tras la intervención de una primera recidiva es mucho más probable la aparición de una segunda recidiva [370, 371, 376, 426]. En estos estudios, la tasa de recidiva inicial se localiza entre el 6 % [426] y el 18,9 % [371] frente a una tasa de segundas recidivas de entre el 24 % [426] y el 42 % [371]. La mediana para el desarrollo de la recidiva se encuentra entre los 18 meses [378] y los 27,9 meses [292].

La supervivencia a 5 años en el sarcoma de partes blandas de extremidades y tronco se encuentra entre el 59 % [377] y el 77,1 % [378], con medianas de supervivencia largas que pueden llegar superar los 120 meses [379]. En el sarcoma recidivado, la tasa de supervivencia a 5 años se sitúa entre el 50 % [374] y el 70 % [376].

En la cirugía del sarcoma retroperitoneal la supervivencia libre de recurrencia locorregional a 5 años se sitúa entre el 35 % [386] y el 76,4 % [324], siendo los mejores resultados los obtenidos con la realización de cirugía compartimental [319, 321, 322, 324, 388]. Las tasas de recurrencia locorregional se incrementan con las sucesivas recurrencias del tumor, como demuestra el estudio de Willis *et al.* [389], en el que la recurrencia tras la cirugía

del tumor primario fue del 22,9 %, pero aumentó hasta el 40,6 % y el 59,1 % tras la primera y segunda recidiva del tumor, respectivamente. La mediana de supervivencia libre de recidiva locorregional se ve reducida en los sarcomas retroperitoneales recidivados, con 29,7 meses [389] frente a los 41 meses del sarcoma retroperitoneal primario [324].

La supervivencia a 5 años en el sarcoma retroperitoneal se sitúa entre el 39 % [323] y el 71 % [386]. Las medianas de supervivencia en numerosos estudios [319, 385, 386] son amplias, de entre 96 [387] y 148 meses [389]. La supervivencia es mayor en los tumores de bajo grado, incluso con recidiva locorregional [323], y aumenta si se consigue realizar la resección de la recidiva [389].

En nuestro estudio el porcentaje de recidiva locorregional en el grupo de cirugía radioguiada fue del 53,3 % (8/15) frente a un 33,3 % (22/66) en cirugía convencional, sin que estas diferencias resultaran estadísticamente significativas. Aunque es cierto que la tasa de recidiva en el grupo de cirugía radioguiada resulta superior a lo descrito en la literatura sobre el sarcoma primario y recidivado de extremidades y tronco, probablemente se deba a la gran proporción de lesiones recidivadas en este grupo. La mediana de supervivencia libre de enfermedad locorregional fue de 23,8 meses (IC 95 %: 9,3 – 38,4) en el grupo de cirugía radioguiada, un intervalo que resulta similar al necesario para el desarrollo de la recurrencia locorregional tanto en el sarcoma de extremidades y tronco como en el sarcoma retroperitoneal.

Por otra parte, la supervivencia global en ambos grupos fue superior al 80 % tanto a los 3 como a los 5 años, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El porcentaje de pacientes con exitus durante el seguimiento fue del 11,1 % (1/9) en cirugía radioguiada y del 10,2 % en cirugía convencional (5/49), de nuevo sin diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia en nuestro estudio resulta mejor que la observada en el sarcoma de partes blandas y retroperitoneal, probablemente debida a una baja proporción de lesiones alto grado en el estudio, que suponían solo el 11,8 % del total de la muestra.

### 7.3. Uso de semilla de <sup>125</sup>I en otros escenarios

En cirugía conservadora de la mama la revisión sistemática de Moreira *et al.* [67] indicó que la cirugía de localización mediante semilla de <sup>125</sup>I parecía presentar un menor riesgo de recidiva que la cirugía guiada por arpón (RR: 0,55; IC 95 %: 0,25 - 1,17), aunque sin alcanzar la significación estadística. La mediana de seguimiento de los estudios que han analizado estas variables se encuentra entre los 65 meses [83] y 37 meses [89]. Los resultados oncológicos de la localización guiada por semilla indican unas tasas de recidiva local de entre el 0 % [66] y el 1 % [83], de recidiva metastásica de entre el 0,9 % [91] y el 1 % [83] y una supervivencia a 5 años: entre el 97 % [83] y el 97,5 % [91]. La localización por técnica ROLL ha mostrado un porcentaje de recidiva local de entre el 1,5 % [79] y el 6,6 % [66], un porcentaje de recidiva metastásica de entre el 1,2 % [91] y el 3,3 % [80] y una supervivencia a 5 años de entre el 95,7 % [91] y el 98,6 % [79]. Frente a ello, la localización guiada por arpón ofrece unas tasas de recidiva local de entre el 1,4 % [89] y el 4 % [83], una tasa de recidiva metastásica del 1 % según el estudio de Fung *et al.* [83] y una supervivencia a 5 años: del 93 % según el estudio de Fung *et al.* [83].

En el tratamiento del cáncer de tiroides el objetivo es la obtención de una respuesta excelente, en la que no existe evidencia de enfermedad oncológica mediante el análisis de las pruebas bioquímicas (tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina) ni pruebas estructurales [187]. Con el uso de semilla de <sup>125</sup>I, el estudio de Cambil *et al.* [189] analizó un seguimiento de entre 3 y 8 meses, en los que consiguió una respuesta excelente en el 50 % (5/10) de los pacientes, respuesta indeterminada por mínima captación del lecho tiroideo en el rastreo con <sup>131</sup>I en el 40 % (4/10) de los casos y un paciente (10 %) tuvo enfermedad metastásica. En el estudio de Vilar Tabanera *et al.* [226] la respuesta fue excelente en los tres casos analizados (100 %) con una mediana de seguimiento de 19 meses (rango: 11 - 32).

Con la técnica ROLL los mejores resultados han mostrado una respuesta excelente entre el 89 % [210] y el 92 % [212] de los pacientes, con un seguimiento medio de 13 meses (SD: 8) y 25 meses (SD: 9,6), respectivamente. Otros estudios han mostrado resultados más limitados, con un porcentaje de respuesta excelente de entre el 58,7 % [194] y el 59,4 % [208]. En el artículo de Erbil *et al.* [194] hubo también un 17,4 % (8/46) de respuesta indeterminada y un 10,8 % (5/46) de recidiva local, mientras que en el artículo de Borsò *et al.* [208] el

porcentaje de recurrencia local ascendió al 34,4 % (11/32), con un 3,1 % (1/31) de recurrencia a distancia y un 3,1 % (1/31) de recurrencia local y a distancia.

En cirugía no radioguiada del cáncer de tiroides recidivado, según el estudio de Onkendi *et al.* [423], el 72 % de los pacientes se encontraron libres de enfermedad al final del seguimiento, mientras que el 38 % restante presentaron recidiva local o sistémica. La media de seguimiento fue de 5,2 años, mientras que el tiempo medio para una nueva recaída fue de 25,2 meses (rango: 0 - 103,2). De este modo, los resultados en cirugía radioguiada con las técnicas con semilla de <sup>125</sup>I y ROLL muestran resultado mixtos, mejorando solo [210, 212, 226] en algunos casos los resultados de la cirugía convencional. No obstante, serían necesarios tiempos mayores de seguimiento para establecer con certeza los resultados oncológicos de estas técnicas.

En nuestro estudio, con una mediana de seguimiento de 45,3 meses (RIQ: 24,9 – 69) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la cirugía radioguiada con semilla de <sup>125</sup>I y la cirugía convencional en la supervivencia libre de enfermedad, de recurrencia locoregional, supervivencia libre de metástasis, ni en la supervivencia global. Del mismo modo, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia local entre los grupos de cirugía radioguiada (8/15; 53,3 %) y cirugía convencional (22/66; 33,3 %), ni en los porcentajes de enfermedad metastásica (27,3 % vs. 27,6 %) ni de exitus (11,1 % vs. 10,2 %). Esto concuerda con los resultados obtenidos en la literatura, en los que tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de recidiva local en cirugía radioguiada con semilla en cirugía de la mama [67], mientras que los porcentajes de recidiva metastásica y supervivencia a 5 años son similares. Del mismo modo, en cirugía tiroidea los resultados oncológicos se han situado entre los resultados obtenidos con cirugía convencional, aunque con tiempos de seguimiento algo más limitados. Finalmente, los resultados oncológicos a largo plazo del uso de semillas de <sup>125</sup>I para la extirpación del nódulo pulmonar solitario no han sido analizados [6, 224].

## 8. Fortalezas y limitaciones del estudio

La principal fortaleza del estudio ha sido la realización de una descripción detallada de los resultados alcanzados con la colocación de la semilla de  $^{125}\text{I}$  para la realización de cirugía radioguiada del tumor mesenquimal. Esta aplicación se suma a las ya existentes para esta técnica, como son: la cirugía conservadora de la mama, la localización del ganglio axilar afecto tras neoadyuvancia por cáncer de mama y la localización del nódulo pulmonar solitario, el adenoma de paratiroides o la recidiva del cáncer tiroideo.

Otro de los puntos fuertes del estudio ha sido que los resultados han sido comparados con un grupo control sometido a cirugía convencional, ya que hasta el momento los estudios que habían empleado otros métodos de localización alternativos para la localización del sarcoma no han comparado sus resultados con la cirugía convencional. Además, la elección del grupo mediante un análisis apareado por *Propensity Score* aporta un nivel mayor de evidencia que un estudio observacional libre gracias establecimiento de grupos más comparables entre sí.

La principal limitación encontrada en el estudio ha sido la mayor proporción de pacientes con lesiones recidivadas en el grupo de cirugía radioguiada con semilla de  $^{125}\text{I}$  que resultó estadísticamente significativa. Esta diferencia no pudo ser eliminada mediante la aplicación del apareamiento por *Propensity Score*, que sí que redujo las diferencias en relación a la edad, sexo, tipo de cirugía, histología del tumor mesenquimal, y diámetro máximo del tumor.

De este modo, la presencia de un mayor porcentaje de lesiones recidivadas pudo provocar que en este grupo hubiera una mayor proporción de pacientes con reacción cicatricial alrededor del tumor, lo que hace que el tratamiento quirúrgico pueda resultar más complejo y puede afectar a otras variables como el tiempo quirúrgico. Del mismo modo, la obtención de un adecuado margen de resección es más difícil en los tumores recidivados, que también un peor pronóstico con mayores tasas de recidiva locorregional.

Además, la proporción de lesiones recidivadas en el estudio apareado por *Propensity Score*, del 87 %, resulta muy superior a las tasas de lesiones recidivadas en los estudios de localización alternativos, que fueron del 80 % en el estudio con SAVI SCOUT [340], de entre el 75 % [338] y el 66% [343] en los estudios técnica ROLL y del 60 % con el uso de semillas magnéticas [339].

Pese a esta limitación, consideramos relevante que hubiera un grupo de comparación en el estudio, ya que la mera descripción de la serie de casos aporta un nivel de evidencia inferior al de un estudio comparativo. Asimismo, la presencia de un grupo control con cirugía convencional ha permitido evaluar la validez interna de la técnica radioguiada, llegando a la conclusión de que resulta segura en cuanto a los resultados postoperatorios, anatomopatológicos y oncológicos obtenidos. Este hecho resulta de especial relevancia teniendo en cuenta que no existen estudios similares hasta la fecha, motivo por el que la comparación externa de los resultados ha tenido que realizarse con otros métodos de localización alternativos, con los resultados de la cirugía del sarcoma o con el uso de la semilla de <sup>125</sup>I en otros escenarios.



## VI. CONCLUSIONES

- La semilla de  $^{125}\text{I}$  permitió la localización intraoperatoria de todas las lesiones mesenquimales intervenidas mediante cirugía radioguiada. Se obtuvo una elevada tasa de éxito en la colocación óptima de la semilla de  $^{125}\text{I}$ , con una baja tasa de complicaciones intraoperatorias.
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de escisión tumoral completa con márgenes libres de enfermedad entre los grupos de cirugía radioguiada y cirugía convencional.
- Para un mismo diámetro máximo y volumen de la lesión, la cirugía radioguiada permitió la obtención de una pieza quirúrgica de menor diámetro máximo que la cirugía convencional.
- La duración de la cirugía y la estancia hospitalaria postoperatoria de los pacientes intervenidos por cirugía radioguiada no mostró diferencias con respecto al grupo de cirugía convencional.
- La cirugía radioguiada mostró una baja tasa de complicaciones postoperatorias, que estuvieron en relación con la herida quirúrgica, y fueron comparables a las complicaciones observadas en cirugía convencional.
- La cirugía radioguiada no presentó diferencias en los resultados oncológicos en comparación con la cirugía convencional en términos de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, con una mediana de seguimiento de 45,3 meses (RIQ: 24,9 – 69).



## **VII. DECLARACIONES**

### **Financiación:**

No se ha recibido soporte económico para la investigación, autoría o publicación de este trabajo.

### **Conflicto de intereses:**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Aprobación ética:**

El estudio recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal (número de registro: 005/20).

### **Consentimiento para la participación en el estudio:**

Se solicitó una exención del consentimiento informado para el desarrollo del estudio, concedida por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

### **Disponibilidad de los datos:**

Las tablas de datos generadas durante el presente estudio no tienen disponibilidad pública dado el carácter confidencial de los datos generados, pero pueden ser consultadas mediante solicitud razonada al autor principal.

### **Comunicación de resultados:**

Parte de este trabajo fue presentado en el 33 Congreso Nacional de Cirugía de la Asociación Española de Cirujanos, y publicado en: Barranquero AG, Corral S, Martínez Lorca A, Hernández Cosido L, Rioja ME, Cabañas LJ, Fernández Cebrián JM. P-694 Cirugía Radioguiada de Tumores Mesenquimales. *Cir Esp* 2020;98(Espec Congr 1):1239



## VIII. REFERENCIAS

- [1] IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology (the 'Gold Book')*. 2nd Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 10.1351/goldbook (1997).
- [2] Cherry S, Sorenson J, Phelps M. *Physics in Nuclear Medicine*. 4th Edition. Saunders, Elsevier Inc, 2012.
- [3] Mettler F, Guiberteau M. *Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 7th Edition. Elsevier Inc, 2019.
- [4] O'Malley J, Ziesmann H. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging: The Requisites*. 5th Edition. Elsevier Inc, 2021.
- [5] Gray RJ, Salud C, Nguyen K, et al. Randomized Prospective Evaluation of a Novel Technique for Biopsy or Lumpectomy of Nonpalpable Breast Lesions: Radioactive Seed Versus Wire Localization. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 711–715.
- [6] Gobardhan PD, Djamin RS, Romme PJHJ, et al. The use of iodine seed (I-125) as a marker for the localisation of lung nodules in minimal invasive pulmonary surgery. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 945–950.
- [7] de Danschutter SJR, Schreinemakers JMJ, Kint PAM, et al. Iodine 125 Seed for Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Surg Innov* 2016; 23: 593–597.
- [8] Garner HW, Paz-Fumagalli R, Young GD. Preoperative Localization of Recurrence in the Thyroidectomy Bed Using a Radioactive Iodine <sup>125</sup> Seed. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 159: 394–397.
- [9] Selverstone B, Sweet WH, Robinson CV. The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors. *Ann Surg* 1949; 130: 643–651.
- [10] Harris C, Bigelow R, Francis J, et al. A CsI(Tl)-crystal surgical scintillation probe. *Nucleonics* 1956; 14: 102–108.
- [11] Niederhuber JE. *Abeloff's clinical oncology*. 6th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019.
- [12] Selverstone B, White JC. Evaluation of the radioactive mapping technic in the surgery of brain tumors. *Ann Surg* 1951; 134: 387–396.
- [13] Povoski SP, Neff RL, Mojzisek CM, et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. *World J Surg Onc* 2009; 7: 11.
- [14] Harvey WC, Lancaster JL. Technical and clinical characteristics of a surgical biopsy probe. *J Nucl Med* 1981; 22: 184–186.
- [15] Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, et al. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2: 303–308.
- [16] Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335–340.
- [17] O'Malley FP, Pinder SE, Mulligan AM (eds). *Breast pathology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2011.

- [18] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 1.2021 – 15 de enero de 2021., [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (2021, accessed 10 February 2021).
- [19] Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998; 34: 204–205.
- [20] 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.
- [21] Dauway E, Sanders R, Friedland J, et al. Innovative diagnostics for breast cancer: new frontiers for the new millennium using radioactive seed localization. Surgical forum: 85th annual American College of Surgeons clinic congress, 1999, pp. 348–348.
- [22] Vidal-Sicart S, Rioja ME, Prieto A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer with 99mTc-Tilmanocept: A Multicenter Study on Real-Life Use of a Novel Tracer. *J Nucl Med* 2021; 62: 620–627.
- [23] Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society (eds). *AJCC cancer staging manual*. 8th Edition. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer, 2017.
- [24] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 1194–1220.
- [25] Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365–1383.
- [26] Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 561–564.
- [27] Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal Carcinoma in Situ at Core-Needle Biopsy: Meta-Analysis of Underestimation and Predictors of Invasive Breast Cancer. *Radiology* 2011; 260: 119–128.
- [28] Yen TWF, Hunt KK, Ross MI, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: A guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 516–526.
- [29] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31: 1623–1649.
- [30] Boughey JC, Suman V, Mittendorf E, et al. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA* 2013; 310: 1455–61.
- [31] Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0–T4, N1–N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016; 263: 802–807.

- [32] Chirappapha P, Chatmongkonwat T, Lertsithichai P, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment of breast cancer using blue dye, radioisotope, and indocyanine green: Prospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; 59: 156–160.
- [33] Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, et al. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. Epub ahead of print 4 January 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD004561.pub3.
- [34] Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Dissection (SLND) Plus Axillary Lymph Node Dissection Compared With SLND Alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3657–3663.
- [35] Gill G, The SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-Lymph-Node-Based Management or Routine Axillary Clearance? One-Year Outcomes of Sentinel Node Biopsy Versus Axillary Clearance (SNAC): A Randomized Controlled Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 266–275.
- [36] Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. A Randomized Clinical Trial on Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Lymph Node Dissection in Breast Cancer: Results of the Sentinella/GIVOM Trial. *Ann Surg* 2008; 247: 207–213.
- [37] Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection: NSABP B-32 Trial Morbidity Results. *J Surg Oncol* 2010; 102: 111–118.
- [38] Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 599–609.
- [39] Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity After Sentinel Lymph Node Biopsy in Primary Breast Cancer: Results From a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4312–4321.
- [40] Wetzig N, Gill PG, Zannino D, et al. Sentinel Lymph Node Based Management or Routine Axillary Clearance? Three-year Outcomes of the RACS Sentinel Node Biopsy Versus Axillary Clearance (SNAC) 1 Trial. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 17–23.
- [41] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546–553.
- [42] Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1385–1393.
- [43] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 983–990.
- [44] Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Ten-Year Results of a Randomized Controlled Study. *Ann Surg* 2010; 251: 595–600.
- [45] Canavese G, Catturich A, Vecchio C, et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 1001–1007.

- [46] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933.
- [47] Giuliano AE, Hunt K, Ballman K, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2011; 305: 569–75.
- [48] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 918–926.
- [49] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
- [50] Solá M, Alberro JA, Fraile M, et al. Complete Axillary Lymph Node Dissection Versus Clinical Follow-up in Breast Cancer Patients with Sentinel Node Micrometastasis: Final Results from the Multicenter Clinical Trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 120–127.
- [51] Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, et al. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019; 269: 432–442.
- [52] Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1072–1078.
- [53] Koolen BB, Donker M, Straver ME, et al. Combined PET–CT and axillary lymph node marking with radioactive iodine seeds (MARI procedure) for tailored axillary treatment in node-positive breast cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 2017; 104: 1188–1196.
- [54] Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1348–1351.
- [55] Williams PM, Fletcher S. Health effects of prenatal radiation exposure. *Am Fam Physician* 2010; 82: 488–493.
- [56] Han SN, Amant F, Cardonick EH, et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 168: 551–557.
- [57] Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Pregnant Women with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2506–2511.
- [58] Kiluk JV, Lee MC, Park CK, et al. Male Breast Cancer: Management and Follow-up Recommendations: Male Breast Cancer. *Breast* 2011; 17: 503–509.
- [59] Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018; 29: 405–417.

- [60] Flynn LW, Park J, Patil SM, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Is Successful and Accurate in Male Breast Carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 616–621.
- [61] Martin-Marcuatu JJ, Alvarez-Perez RM, Sousa Vaquero JM, et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama del varón. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018; 37: 146–150.
- [62] Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, et al. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med* 2016; 375: 1438–1447.
- [63] Frank HA, Hall FM, Steer ML. Preoperative Localization of Nonpalpable Breast Lesions Demonstrated by Mammography. *N Engl J Med* 1976; 295: 259–260.
- [64] Sajid MS, Parampalli U, Haider Z, et al. Comparison of radioguided occult lesion localization (ROLL) and wire localization for non-palpable breast cancers: A meta-analysis: ROLL and WGL for Occult Breast Cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105: 852–858.
- [65] Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, et al. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 388–397.
- [66] Theunissen CIJM, Rust EAZ, Edens MA, et al. Radioactive seed localization is the preferred technique in nonpalpable breast cancer compared with wire-guided localization and radioguided occult lesion localization. *Nucl Med Commun* 2017; 38: 396–401.
- [67] Moreira IC, Ventura SR, Ramos I, et al. Preoperative localisation techniques in breast conservative surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2020; 35: 351–373.
- [68] Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, 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.
- [69] Medina-Franco H, Abarca-Pérez L, García-Alvarez MN, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions: A randomized prospective evaluation. *J Surg Oncol* 2008; 97: 108–111.
- [70] Moreno M, Wiltgen J, Bodanese B, et al. Radioguided breast surgery for occult lesion localization – correlation between two methods. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27: 29.
- [71] Mariscal Martínez A, Solà M, de Tudela AP, et al. Radioguided Localization of Nonpalpable Breast Cancer Lesions: Randomized Comparison With Wire Localization in Patients Undergoing Conservative Surgery and Sentinel Node Biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1001–1009.
- [72] Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, et al. Radioguided occult lesion localization versus wire-guided localization for non-palpable breast lesions: randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1003–1007.
- [73] Postma EL, Verkooijen HM, van Esser S, et al. Efficacy of 'radioguided occult lesion localisation' (ROLL) versus 'wire-guided localisation' (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: a randomised controlled multicentre trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 469–478.
- [74] Postma EL, Koffijberg H, Verkooijen HM, et al. Cost-Effectiveness of Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) Versus Wire-Guided Localization (WGL) in Breast Conserving Surgery for Nonpalpable Breast Cancer: Results from a Randomized Controlled Multicenter Trial. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2219–2226.

- [75] Duarte C, Bastidas F, de los Reyes A, et al. Randomized controlled clinical trial comparing radioguided occult lesion localization with wire-guided lesion localization to evaluate their efficacy and accuracy in the localization of nonpalpable breast lesions. *Surgery* 2016; 159: 1140–1145.
- [76] Alikhassi A, Saeed F, Abbasi M, et al. Applicability of Radioguided Occult Lesion Localization for Non-Palpable Benign Breast Lesions, Comparison with Wire Localization, a Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 3185–90.
- [77] Kanat NB, Tuncel M, Aksoy T, et al. Comparison of wire-guided localization and radio-guided occult lesion localization in preoperative localization of nonpalpable breast lesions. *Turk J Med Sci* 2016; 46: 1829–1837.
- [78] Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, et al. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. Epub ahead of print 31 December 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD009206.pub2.
- [79] Veronesi U, Luini A, Botteri E, et al. Nonpalpable Breast Carcinomas: Long-Term Evaluation of 1,258 Cases. *Oncologist* 2010; 15: 1248–1252.
- [80] Ramesh HSJ, Anguille S, Chagla LS, et al. Recurrence after ROLL lumpectomy for invasive breast cancer. *Breast* 2008; 17: 637–639.
- [81] Lovrics PJ, Goldsmith CH, Hodgson N, et al. A Multicentered, Randomized, Controlled Trial Comparing Radioguided Seed Localization to Standard Wire Localization for Nonpalpable, Invasive and in situ Breast Carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3407–3414.
- [82] Parvez E, Cornacchi SD, Hodgson N, et al. A cosmesis outcome substudy in a prospective, randomized trial comparing radioguided seed localization with standard wire localization for nonpalpable, invasive, and in situ breast carcinomas. *Am J Surg* 2014; 208: 711–718.
- [83] Fung F, Cornacchi SD, Reedijk M, et al. Breast cancer recurrence following radioguided seed localization and standard wire localization of nonpalpable invasive and in situ breast cancers: 5-Year follow-up from a randomized controlled trial. *Am J Surg* 2017; 213: 798–804.
- [84] Bloomquist EV, Ajkay N, Patil S, et al. A Randomized Prospective Comparison of Patient-Assessed Satisfaction and Clinical Outcomes with Radioactive Seed Localization versus Wire Localization. *Breast J* 2016; 22: 151–157.
- [85] 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: 29–35.
- [86] Ong JSL, Teh J, Saunders C, et al. Patient satisfaction with Radioguided Occult Lesion Localisation using iodine-125 seeds ('ROLLIS') versus conventional hookwire localisation. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 2261–2269.
- [87] Taylor DB, Bourke AG, Westcott EJ, et al. Surgical outcomes after radioactive 125I seed versus hookwire localization of non-palpable breast cancer: a multicentre randomized clinical trial. *Br J Surg* 2021; 108: 40–48.
- [88] Wang G-L, Tsikouras P, Zuo H-Q, et al. Radioactive seed localization and wire guided localization in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J BUON* 2019; 24: 48–60.

- [89] Aljohani B, Jumaa K, Kornecki A, et al. Clinical utility of radioactive seed localization in nonpalpable breast cancer: A retrospective single institutional cohort study. *Int J Surg* 2018; 60: 149–152.
- [90] van der Noordaa MEM, Pengel KE, Groen E, et al. The use of radioactive iodine-125 seed localization in patients with non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 553–558.
- [91] Niinikoski L, Hukkinen K, Leidenius MHK, et al. Resection margins and local recurrences of impalpable breast cancer: Comparison between radioguided occult lesion localization (ROLL) and radioactive seed localization (RSL). *Breast* 2019; 47: 93–101.
- [92] Stewart CL, Gleisner A, Kwak J, et al. Implications of Sentinel Lymph Node Drainage to Multiple Basins in Head and Neck Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1386–1391.
- [93] Bostick P, Essner R, Sarantou T, et al. Intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma of the head and neck. *Am J Surg* 1997; 174: 536–539.
- [94] Vidal M, Vidal-Sicart S, Torres F, et al. Correlation between theoretical anatomical patterns of lymphatic drainage and lymphoscintigraphy findings during sentinel node detection in head and neck melanomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 626–634.
- [95] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma: Cutaneous. Version 2.2021 – 19 de febrero de 2021., [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf) (2021, accessed 9 June 2021).
- [96] Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2020; 31: 1449–1461.
- [97] Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 399–413.
- [98] Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 208–250.
- [99] Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2211–2222.
- [100] Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3000–3008.
- [101] Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 676–680.
- [102] Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel Node Biopsy for Early-Stage Melanoma: Accuracy and Morbidity in MSLT-I, an International Multicenter Trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302–313.
- [103] Moody JA, Ali RF, Carbone AC, et al. Complications of sentinel lymph node biopsy for melanoma – A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 270–277.

- [104] Wasserberg N, Tulchinsky H, Schachter J, et al. Sentinel-lymph-node biopsy (SLNB) for melanoma is not complication-free. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 851–856.
- [105] White I, Mills JK, Diggs B, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: comparison of lymphocele rates by surgical technique. *Am Surg* 2013; 79: 388–392.
- [106] Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1479–1487.
- [107] Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599–609.
- [108] Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, et al. Clinical Considerations on Sentinel Node Biopsy in Melanoma from an Italian Multicentric Study on 1,313 Patients (SOLISM–IMI). *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2018–2027.
- [109] Thomas DC, Han G, Leong SP, et al. Recurrence of Melanoma After a Negative Sentinel Node Biopsy: Predictors and Impact of Recurrence Site on Survival. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2254–2262.
- [110] Ipenburg NA, Nieweg OE, Ahmed T, et al. External validation of a prognostic model to predict survival of patients with sentinel node-negative melanoma. *Br J Surg* 2019; 106: 1319–1326.
- [111] Zhang Y, Liu C, Wang Z, et al. Sentinel lymph node biopsy in head and neck cutaneous melanomas: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24284.
- [112] de Rosa N, Lyman GH, Silbermins D, et al. Sentinel Node Biopsy for Head and Neck Melanoma: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 145: 375–382.
- [113] McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol* 2004; 86: 212–223.
- [114] Al Ghazal P, Gutzmer R, Satzger I, et al. Lower prevalence of lymphatic metastasis and poorer survival of the sentinel node-negative patients limit the prognostic value of sentinel node biopsy for head or neck melanomas. *Melanoma Res* 2014; 24: 158–164.
- [115] Santos-Juanes J, Fernández-Vega I, Galache Osuna C, et al. Sentinel lymph node biopsy plus wide local excision vs. wide location excision alone for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 241–246.
- [116] Kachare SD, Brinkley J, Wong JH, et al. The Influence of Sentinel Lymph Node Biopsy on Survival for Intermediate-Thickness Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3377–3385.
- [117] Starz H, Siedlecki K, Balda B-R. Sentinel lymphonodectomy and S-classification: A successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 1625-1685.
- [118] Geimer T, Sattler EC, Flaig MJ, et al. The impact of sentinel node dissection on disease-free and overall tumour-specific survival in melanoma patients: a single centre group-matched analysis of 1192 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 629–635.

- [119] Chen J, Xu Y, Zhou Y, et al. Prognostic role of sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous melanoma: A retrospective study of surveillance, epidemiology, and end-result population-based data. *Oncotarget* 2016; 7: 45671–45677.
- [120] Murtha TD, Han G, Han D. Predictors for Use of Sentinel Node Biopsy and the Association with Improved Survival in Melanoma Patients Who Have Nodal Staging. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 903–911.
- [121] Roumen RMH, Schuurman MS, Aarts MJ, et al. Survival of sentinel node biopsy versus observation in intermediate-thickness melanoma: A Dutch population-based study. *PLoS ONE* 2021; 16: e0252021.
- [122] Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307–1317.
- [123] Möhrle M, Schippert W, Rassner G, et al. Is Sentinel Lymph Node Biopsy of Therapeutic Relevance for Melanoma? *Dermatology* 2004; 209: 5–13.
- [124] Koskivuo I, Talve L, Vihinen P, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma: A Case-Control Study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3566–3574.
- [125] van der Ploeg APT, Haydu LE, Spillane AJ, et al. Outcome Following Sentinel Node Biopsy Plus Wide Local Excision Versus Wide Local Excision Only for Primary Cutaneous Melanoma: Analysis of 5840 Patients Treated at a Single Institution. *Ann Surg* 2014; 260: 149–157.
- [126] Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thick-Melanoma Patients (N=350): What is Its Prognostic Role? *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1967–1973.
- [127] Boada A, Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, et al. Sentinel lymph node biopsy versus observation in thick melanoma: A multicenter propensity score matching study. *Int J Cancer* 2018; 142: 641–648.
- [128] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7–30.
- [129] The National Lung Screening Trial Research Team. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1980–1991.
- [130] Fernandez FG, Kosinski AS, Burfeind W, et al. The Society of Thoracic Surgeons Lung Cancer Resection Risk Model: Higher Quality Data and Superior Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 370–377.
- [131] Suzuki K, Shimohira M, Hashizume T, et al. Usefulness of CT-guided hookwire marking before video-assisted thoracoscopic surgery for small pulmonary lesions: CT-guided marking before VATS. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014; 58: 657–662.
- [132] Park CH, Han K, Hur J, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Preoperative Lung Localization for Pulmonary Nodules. *Chest* 2017; 151: 316–328.
- [133] Sui X, Zhao H, Yang F, et al. Computed tomography guided microcoil localization for pulmonary small nodules and ground-glass opacity prior to thoracoscopic resection. *J Thorac Dis* 2015; 7: 1580–1587.
- [134] Kawanaka K, Nomori H, Mori T, et al. Marking of Small Pulmonary Nodules Before Thoracoscopic Resection. *Acad Radiol* 2009; 16: 39–45.

- [135] Lin C-Y, Chang C-C, Huang L-T, et al. Computed Tomography-Guided Methylene Blue Localization: Single vs. Multiple Lung Nodules. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 661956.
- [136] Zaman M, Bilal H, Woo CY, et al. In patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery excision, what is the best way to locate a subcentimetre solitary pulmonary nodule in order to achieve successful excision? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 266–272.
- [137] Khereba M, Ferraro P, Duranceau A, et al. Thoracoscopic localization of intraparenchymal pulmonary nodules using direct intracavitary thoracoscopic ultrasonography prevents conversion of VATS procedures to thoracotomy in selected patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1160–1166.
- [138] Paredes P, Suils J, Danús M, et al. Diagnóstico y cirugía radioguiada de nódulos pulmonares. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2020; 39: 327–336.
- [139] Galetta D, Bellomi M, Grana C, et al. Radio-Guided Localization and Resection of Small or Ill-Defined Pulmonary Lesions. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 1175–1180.
- [140] Nakashima S, Watanabe A, Obama T, et al. Need for Preoperative Computed Tomography-Guided Localization in Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Pulmonary Resections of Metastatic Pulmonary Nodules. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 212–218.
- [141] Park CH, Lee SM, Lee JW, et al. Hook-wire localization versus lipiodol localization for patients with pulmonary lesions having ground-glass opacity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 159: 1571-1579.e2.
- [142] Yanagiya M, Kawahara T, Ueda K, et al. A meta-analysis of preoperative bronchoscopic marking for pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; 58: 40–50.
- [143] Müller J, Putora PM, Schneider T, et al. Handheld single photon emission computed tomography (handheld SPECT) navigated video-assisted thoracoscopic surgery of computer tomography-guided radioactively marked pulmonary lesions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23: 345–350.
- [144] Durmo R, Lechiara M, Benetti D, et al. Radioguided lung lesion localization: introducing a fluoroscopy system in a SPECT/CT scan. *Nucl Med Commun* 2019; 40: 597–603.
- [145] Starnes SL, Wolujewicz M, Guitron J, et al. Radiotracer localization of nonpalpable pulmonary nodules: A single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: 1986–1992.
- [146] Vollmer I, Sánchez-Izquierdo N, Martínez D, et al. Role of a portable gamma-camera with optical view for margins assessment of pulmonary nodules resected by radioguided surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Epub ahead of print 29 June 2021. DOI: 10.1007/s00259-021-05466-1.
- [147] Horan TA, Pinheiro PM, Araújo LM, et al. Massive gas embolism during pulmonary nodule hook wire localization. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1647–1649.
- [148] Chella A, Lucchi M, Ambrogi MC, et al. A pilot study of the role of TC-99 radionuclide in localization of pulmonary nodular lesions for thoracoscopic resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 17–21.
- [149] Sortini D, Feo CV, Carcoforo P, et al. Thoracoscopic Localization Techniques for Patients With Solitary Pulmonary Nodule and History of Malignancy. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 258–262.

- [150] Davini F, Gonfiotti A, Vaggelli L, et al. Thoracoscopic localization techniques for patients with solitary pulmonary nodule: radioguided surgery versus hookwire localization. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006; 47: 355–359.
- [151] Gonfiotti A, Davini F, Vaggelli L, et al. Thoracoscopic localization techniques for patients with solitary pulmonary nodule: hookwire versus radio-guided surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 843–847.
- [152] Boni G, Bellina CR, Grosso M, et al. Gamma probe-guided thoracoscopic surgery of small pulmonary nodules. *Tumori* 2000; 86: 364–366.
- [153] Manca G, Davini F, Tardelli E, et al. Clinical Impact of Radioguided Localization in the Treatment of Solitary Pulmonary Nodule: A 20-Year Retrospective Analysis. *Clin Nucl Med* 2018; 43: 317–322.
- [154] Ricciardi S, Davini F, Manca G, et al. Radioguided Surgery, a Cost-Effective Strategy for Treating Solitary Pulmonary Nodules: 20-Year Experience of a Single Center. *Clin Lung Cancer* 2020; 21: e417–e422.
- [155] Sugi K, Kaneda Y, Hirasawa K, et al. Radioisotope Marking Under CT Guidance and Localization Using a Handheld Gamma Probe for Small or Indistinct Pulmonary Lesions. *Chest* 2003; 124: 155–158.
- [156] Daniel TM, Altes TA, Rehm PK, et al. A novel technique for localization and excisional biopsy of small or ill-defined pulmonary lesions. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1756–1762.
- [157] Stiles BM, Altes TA, Jones DR, et al. Clinical Experience With Radiotracer-Guided Thoracoscopic Biopsy of Small, Indeterminate Lung Nodules. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1191–1197.
- [158] Grogan EL, Jones DR, Kozower BD, et al. Identification of Small Lung Nodules: Technique of Radiotracer-Guided Thoracoscopic Biopsy. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: S772–S777.
- [159] Ambrogi MC, Melfi F, Zirafa C, et al. Radio-guided thoracoscopic surgery (RGTS) of small pulmonary nodules. *Surg Endosc* 2012; 26: 914–919.
- [160] Bertolaccini L, Terzi A, Spada E, et al. Not palpable? Role of radio-guided video-assisted thoracic surgery for nonpalpable solitary pulmonary nodules. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 280–284.
- [161] Tyng CJ, Nogueira VHV, Bitencourt AGV, et al. Computed Tomographically Guided Injection of Cyanoacrylate in Association With Preoperative Radioguided Occult Lesion Localization of Ground-Glass Opacities. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1838–1840.
- [162] Davini F, Ricciardi S, Zirafa CC, et al. Treatment of pulmonary nodule: from VATS to RATS. *J Vis Surg* 2018; 4: 36–36.
- [163] Carvajal C, González F, Beltrán R, et al. Lung nodule radio-guided localization and uniportal video-assisted thoracoscopic surgery resection. *Updates Surg*. Epub ahead of print 4 January 2021. DOI: 10.1007/s13304-020-00953-w.
- [164] Garcia-Reina S, Fernández E, Lafuente Carrasco S, et al. Eficacia de la localización radioguiada para el marcaje de lesiones pulmonares quirúrgicas ocultas. *Arch Bronconeumol* 2021; S0300289621000399.

- [165] Goñi-Gironés E, Fuertes-Cabero S, Blanco-Sáiz I, et al. Cirugía radioguiada en el hiperparatiroidismo primario: revisión de las diferentes técnicas disponibles. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2021; 40: 57–66.
- [166] Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3561–3569.
- [167] Ishii H, Mihai R, Watkinson JC, et al. Systematic review of cure and recurrence rates following minimally invasive parathyroidectomy: Cure and recurrence rates following minimally invasive parathyroidectomy. *BJS Open* 2018; 2: 364–370.
- [168] Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016; 151: 959.
- [169] Murphy C, Norman J. The 20% rule: A simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery* 1999; 126: 1023–1029.
- [170] Rubello D, Casara D, Giannini S, et al. Importance of radio-guided minimally invasive parathyroidectomy using hand-held gamma probe and low (99m)Tc-MIBI dose. Technical considerations and long-term clinical results. *Q J Nucl Med* 2003; 47: 129–138.
- [171] Bergenfelz AOJ, Hellman P, Harrison B, et al. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 761–764.
- [172] Rubello D, Pelizzo MR, Boni G, et al. Radioguided surgery of primary hyperparathyroidism using the low-dose 99mTc-sestamibi protocol: multiinstitutional experience from the Italian Study Group on Radioguided Surgery and Immunoscintigraphy (GISCRIS). *J Nucl Med* 2005; 46: 220–226.
- [173] Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997; 122: 998–1004.
- [174] García-Talavera P, García-Talavera J-R, González C, et al. Efficacy of in-vivo counting in parathyroid radioguided surgery and usefulness of its association with scintigraphy and intraoperative PTHi. *Nucl Med Commun* 2011; 32: 847–852.
- [175] Rubello D, Mariani G, Al-Nahhas A, et al. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy: long-term results with the 'low 99mTc-sestamibi protocol'. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 709–713.
- [176] Gencoglu EA, Aras M, Moray G, et al. The effectiveness of low-dose versus high-dose 99mTc MIBI protocols for radioguided surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 398–404.
- [177] Lim M, Jinih M, Ngai C, et al. The utility of the radionuclide probe in parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99: 369–372.

- [178] Chen J, Feng J, Zhou Q, et al. Intraoperative 99mTc-MIBI-Guided Parathyroidectomy Improves Curative Effect of Parathyroidectomy, Bone Metabolism, and Bone Mineral Density. *Am Surg* 2021; 87: 463–472.
- [179] Mehrabibahar M, Mousavi Z, Sadeghi R, et al. Feasibility and safety of minimally invasive radioguided parathyroidectomy using very low intraoperative dose of Tc-99m MIBI. *Int J Surg* 2017; 39: 229–233.
- [180] Dream S, Lindeman B, Chen H. Prevalence of Thymic Parathyroids in Primary Hyperparathyroidism During Radioguided Parathyroidectomy. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2019; 12: 117955141986991.
- [181] Rossi HL, Ali A, Prinz RA. Intraoperative sestamibi scanning in reoperative parathyroidectomy. *Surgery* 2000; 128: 744–750.
- [182] Pitt SC, Panneerselvan R, Sippel RS, et al. Radioguided parathyroidectomy for hyperparathyroidism in the reoperative neck. *Surgery* 2009; 146: 592–598; discussion 598-599.
- [183] Sari S, Erbil Y, Ersöz F, et al. Radio-guided excision of parathyroid lesions in patients who had previous neck surgeries: A safe and easy technique for re-operative parathyroid surgery. *Int J Surg* 2011; 9: 339–342.
- [184] Ilgan S, Ozbas S, Bilezikci B, et al. Radioguided occult lesion localization for minimally invasive parathyroidectomy: technical consideration and feasibility. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 1167–1174.
- [185] Urkan M, Peker Y, Ozturk E. Minimally Invasive Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *Acta Endo (Buc)* 2019; 15: 182–186.
- [186] Soylu L, Aydın OU, Ilgan S, et al. Radioguided occult lesion localization for minimally-invasive parathyroidectomy without quick PTH monitoring and frozen section: impact of the learning curve. *Turk J Surg* 2020; 36: 297–302.
- [187] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133.
- [188] Steward DL. Update in Utility of Secondary Node Dissection for Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3393–3398.
- [189] Cambil T, Terrón JA, Marín C, et al. Localización con semillas radioactivas 125I (RSL) en cirugía de metástasis cervical de cáncer de tiroides. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2020; 39: 140–145.
- [190] Manca G, Mazzarri S, Rubello D, et al. Radioguided Occult Lesion Localization: Technical Procedures and Clinical Applications. *Clin Nucl Med* 2017; 42: e498–e503.
- [191] Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, et al. Combination of Radioiodine (131I) and Probe-Guided Surgery for Persistent or Recurrent Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2675–2680.
- [192] Rubello D, Salvatori M, Casara D, et al. 99mTc-sestamibi radio-guided surgery of loco-regional 131Iodine-negative recurrent thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 902–906.

- [193] Kim WW, Kim JS, Hur SM, et al. Radioguided surgery using an intraoperative PET probe for tumor localization and verification of complete resection in differentiated thyroid cancer: A pilot study. *Surgery* 2011; 149: 416–424.
- [194] Erbil Y, Sari S, Ağcaoğlu O, et al. Radio-Guided Excision of Metastatic Lymph Nodes in Thyroid Carcinoma: A Safe Technique for Previously Operated Neck Compartments. *World J Surg* 2010; 34: 2581–2588.
- [195] Salvatori M, Rufini V, Reale F, et al. Radio-guided Surgery for Lymph Node Recurrences of Differentiated Thyroid Cancer. *World J Surg* 2003; 27: 770–775.
- [196] Rubello D, Salvatori M, Ardito G, et al. Iodine-131 radio-guided surgery in differentiated thyroid cancer: Outcome on 31 patients and review of the literature. *Biomed Pharmacother* 2007; 61: 477–481.
- [197] Boz A, Arc C, Güngör F, et al. Gamma Probe–Guided Resection and Scanning with Tc-99m MIBI of a Local Recurrence of Follicular Thyroid Carcinoma: *Clin Nucl Med* 2001; 26: 820–822.
- [198] Dong M-J, Liu Z-F, Zhao K, et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 639–650.
- [199] Qichang W, Lin B, Gege Z, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG-PET/CT in DTC patients with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019; 181: 93–102.
- [200] Kraeber-Bodéré F, Cariou B, Curtet C, et al. Feasibility and benefit of fluorine 18–fluoro-2-deoxyglucose–guided surgery in the management of radioiodine-negative differentiated thyroid carcinoma metastases. *Surgery* 2005; 138: 1176–1182.
- [201] Curtet C, Carlier T, Mirallié E, et al. Prospective comparison of two gamma probes for intraoperative detection of 18F-FDG: in vitro assessment and clinical evaluation in differentiated thyroid cancer patients with iodine-negative recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1556–1562.
- [202] Aliyev A, Ismayilov R, Halac M, et al. Importance of combined use of preoperative 18F-FDG PET/CT imaging and intraoperative 18F-FDG handheld gamma probe detection in recurrent papillary thyroid cancer. *Hell J Nucl Med* 2020; 23: 201–203.
- [203] Francis CL, Nalley C, Fan C, et al. 18F-fluorodeoxyglucose and 131I Radioguided Surgical Management of Thyroid Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146: 26–32.
- [204] Gulec SA, Hoenie E, Hostetter R, et al. PET probe-guided surgery: applications and clinical protocol. *World J Surg Onc* 2007; 5: 65.
- [205] Martino A, Monaco L, Golia R, et al. A new radioguided procedure for localization and surgical treatment of neck node metastasis of papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 339–342.
- [206] Ilgan S, Öztürk E, Yıldız R, et al. Combination of Preoperative Ultrasonographic Mapping and Radioguided Occult Lesion Localization in Patients With Locally Recurrent/Persistent Papillary Thyroid Carcinoma: A Practical Method for Central Compartment Reoperations. *Clin Nucl Med* 2010; 35: 847–852.

- [207] Terzioğlu T, Senyurek YG, Tunca F, et al. Excision Efficiency of Radioguided Occult Lesion Localization in Reoperative Thyroid and Parathyroid Surgery. *Thyroid* 2010; 20: 1271–1278.
- [208] Borsò E, Grosso M, Boni G, et al. Radioguided occult lesion localization of cervical recurrences from differentiated thyroid cancer: technical feasibility and clinical results. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 57: 401–411.
- [209] Bellotti C, Castagnola G, Tierno SM, et al. Radioguided surgery with combined use of gamma probe and hand-held gamma camera for treatment of papillary thyroid cancer locoregional recurrences: a preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 3362–3366.
- [210] Giles YŞ, Sarıcı İS, Tunca F, et al. The rate of operative success achieved with radioguided occult lesion localization and intraoperative ultrasonography in patients with recurrent papillary thyroid cancer. *Surgery* 2014; 156: 1116–1126.
- [211] Gulcelik MA, Karaman N, Dogan L, et al. Radioguided occult lesion localization for locally recurrent thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 2915–2919.
- [212] Tuncel M, Süslü N. Radioguided occult lesion localization in patients with recurrent thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276: 1757–1766.
- [213] Bortz MD, Khokar A, Winchester DJ, et al. Radioactive iodine-125 seed localization as an aid in reoperative neck surgery. *Am J Surg* 2021; 221: 534–537.
- [214] García Chiloeches A, González Barranquero A, Pastor Peinado P, et al. O-321 - BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA INTRAOPERATORIO. ¿MERECE LA PENA ESPERAR? *Cir Esp* 2020; 98(Espec Congr 1): 970.
- [215] Collado MV, Ruiz-Tovar J, García-Villanueva A, et al. Sentinel lymph node biopsy in selected cases of ductal carcinoma in situ. *Clin Transl Oncol* 2010; 12: 499–502.
- [216] García-Villanueva A, Collado-Guirao MV, Rojo-Blanco R, et al. Internal Mammary Chain Sentinel Biopsy in Invasive Breast Cancer: An Investigational Procedure? *Breast J* 2009; 15: 313–314.
- [217] Cabañas J, Rioja-Martín ME, Castillo-Morales V, et al. 284. 125-Iodine Seed Radioguided Surgery for Localization of Non-palpable Breast Lesions. Our Initial Experience. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 823–824.
- [218] Ajuria Illarramendi O, Rioja Martin M, Santos Carreno A, et al. Decrease of the rate of affected margins in non palpable breast lesions with I125 Radioguided Seed Localization technique. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: S859.
- [219] Ajuria Illarramendi O, Rioja Martin M, Jane Soler P, et al. Impact of the implementation of radioguided 125I seed localization technique on the surgical specimen volume of non-palpable breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: S436.
- [220] Puerta Vicente A, Ajuria Illarramendi O, Vaello V, et al. P-009 - NUEVOS HORIZONTES EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LESIONES NO PALPABLES DE MAMA: CIRUGÍA RADIOGUIADA POR SEMILLA. *Cir Esp*; 96(Espec Congr).
- [221] Muñoz P, Ocaña J, García F, et al. Estadificación axilar post-neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama con metástasis ganglionares al diagnóstico. Nuestra experiencia preliminar con biopsia selectiva de ganglio centinela y disección axilar dirigida guiada con semilla de iodo-125. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2021; 48: 29–32.

- [222] Cabañas Montero L. *La biopsia selectiva del ganglio centinela en el melanoma maligno cutáneo*. Universidad Autónoma de Madrid, <https://repositorio.uam.es/handle/10486/689102> (2019, accessed 17 August 2021).
- [223] Piñero-Madrona A, Nicolás-Ruiz F, Rull-Ortuño R, et al. Correlation between ferromagnetic and isotopic tracers for sentinel lymph node detection in cutaneous melanoma: IMINEM study. *J Surg Oncol* 2021; 123: 654–659.
- [224] Fra-Fernández S, Gorospe-Sarasúa L, Ajuria-Illarramendi O, et al. Preoperative radio-guided localization of lung nodules with I-125 seeds: experience with 32 patients at a single institution. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021; ivab223.
- [225] Barrasa A, Javier Fernández-Merino F, Cabañas J, et al. Cirugía radiodirigida del adenoma de paratiroides. *Cir Esp* 2004; 76: 219–225.
- [226] Vilar Tabanera A, Ajuria O, Rioja ME, et al. Disección cervical radioguiada con semillas de I125 como tratamiento de la recurrencia de cáncer papilar de tiroides. *Cir Esp* 2020; 98: 478–481.
- [227] Beckingsale TB, Shaw C. Epidemiology of bone and soft-tissue sarcomas. *Orthopaedics and Trauma* 2017; 31: 144–150.
- [228] *WHO Classification of Tumours: Volume 3. Soft Tissue and Bone Tumours*. WHO, 2020.
- [229] Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; S0923753421021840.
- [230] Kransdorf MJ. Benign soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of specific diagnoses by age, sex, and location. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 395–402.
- [231] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA A Cancer J Clin* 2021; 71: 7–33.
- [232] Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013; 49: 684–695.
- [233] Ferrari A, Sultan I, Huang TT, et al. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: A population-based study from the surveillance epidemiology and end results database: Soft Tissue Sarcomas Across Age Groups. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 943–949.
- [234] Fletcher CDM, Gustafson P, Rydholm A, et al. Clinicopathologic Re-Evaluation of 100 Malignant Fibrous Histiocytomas: Prognostic Relevance of Subclassification. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3045–3050.
- [235] Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 20ª Edición. McGraw-Hill Education, <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2461> (2019, accessed 1 September 2021).
- [236] Aedma SK, Kasi A. Li-Fraumeni Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532286/> (2021, accessed 1 September 2021).
- [237] Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet* 2016; 05: 084–088.

- [238] Carr S, Kasi A. Familial Adenomatous Polyposis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233/> (2021, accessed 2 September 2021).
- [239] Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143: 1382–1398.
- [240] De Marchis ML, Tonelli F, Quaresmini D, et al. Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. *Anticancer Res* 2017; 37: 3357–3366.
- [241] Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 22.
- [242] Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma. *Lancet* 2012; 379: 1436–1446.
- [243] Rodriguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 201–223.
- [244] Kamihara J, Bourdeaut F, Foulkes WD, et al. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. *Clin Cancer Res* 2017; 23: e98–e106.
- [245] Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. Risk of Soft Tissue Sarcomas by Individual Subtype in Survivors of Hereditary Retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 24–31.
- [246] Snow A, Ring A, Struycken L, et al. Incidence of radiation induced sarcoma attributable to radiotherapy in adults: A retrospective cohort study in the SEER cancer registries across 17 primary tumor sites. *Cancer Epidemiol* 2021; 70: 101857.
- [247] Guérin S, Hawkins M, Shamsaldin A, et al. Treatment-Adjusted Predisposition to Second Malignant Neoplasms After a Solid Cancer in Childhood: A Case-Control Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2833–2839.
- [248] Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, et al. Second Solid Cancers After Radiation Therapy: A Systematic Review of the Epidemiologic Studies of the Radiation Dose-Response Relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 224–233.
- [249] Henderson TO, Whitton J, Stovall M, et al. Secondary Sarcomas in Childhood Cancer Survivors: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 300–308.
- [250] Mito JK, Mitra D, Doyle LA. Radiation-Associated Sarcomas. *Surg Pathol Clin* 2019; 12: 139–148.
- [251] Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD, et al. Radiation-Induced Sarcoma of the Breast: A Systematic Review. *Oncologist* 2012; 17: 405–418.
- [252] Zhu W, Hu F, Zhao T, et al. Clinical Characteristics of Radiation-Induced Sarcoma of the Head and Neck: Review of 15 Cases and 323 Cases in the Literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74: 283–291.
- [253] Dineen SP, Roland CL, Feig R, et al. Radiation-Associated Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma is Associated with Worse Clinical Outcomes than Sporadic Lesions. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3913–3920.
- [254] Coca-Pelaz A, Mäkitie AA, Strojan P, et al. Radiation-Induced Sarcomas of the Head and Neck: A Systematic Review. *Adv Ther* 2021; 38: 90–108.

- [255] Zhang AY, Judson I, Benson C, et al. Chemotherapy with radiotherapy influences time-to-development of radiation-induced sarcomas: a multicenter study. *Br J Cancer* 2017; 117: 326–331.
- [256] Fedeli U, Girardi P, Mastrangelo G. Occupational exposure to vinyl chloride and liver diseases. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4885–4891.
- [257] Fedeli U, Girardi P, Gardiman G, et al. Mortality from liver angiosarcoma, hepatocellular carcinoma, and cirrhosis among vinyl chloride workers. *Am J Ind Med* 2019; 62: 14–20.
- [258] Lee FI, Smith PM, Bennett B, et al. Occupationally related angiosarcoma of the liver in the United Kingdom 1972-1994. *Gut* 1996; 39: 312–318.
- [259] Mundt KA, Dell LD, Crawford L, et al. Quantitative estimated exposure to vinyl chloride and risk of angiosarcoma of the liver and hepatocellular cancer in the US industry-wide vinyl chloride cohort: mortality update through 2013. *Occup Environ Med* 2017; 74: 709–716.
- [260] Edwards D, Voronina A, Attwood K, et al. Association between occupational exposures and sarcoma incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2021; 10: 231.
- [261] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Chemical Agents and Related Occupations*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304416> (2012, accessed 6 September 2021).
- [262] Kogevinas M, Becher H, Benn T, et al. Cancer Mortality in Workers Exposed to Phenoxy Herbicides, Chlorophenols, and Dioxins An Expanded and Updated International Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1061–1075.
- [263] Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, et al. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 2016; 6: 20.
- [264] Johnson CJ, Pynsent PB, Grimer RJ. Clinical features of soft tissue sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83: 203–205.
- [265] Buvarp Dyrop H, Vedsted P, Rædkjær M, et al. Routes to Diagnosis for Suspected Sarcoma: The Impact of Symptoms and Clinical Findings on the Diagnostic Process. *Sarcoma* 2016; 2016: 1–12.
- [266] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2021 - 28 de abril de 2021, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf) (2021, accessed 8 September 2021).
- [267] Smolle MA, Andreou D, Tunn P-U, et al. Diagnosis and treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities and trunk. *EFORT Open Rev* 2017; 2: 421–431.
- [268] Crombé A, Marcellin P-J, Buy X, et al. Soft-Tissue Sarcomas: Assessment of MRI Features Correlating with Histologic Grade and Patient Outcome. *Radiology* 2019; 291: 710–721.
- [269] Swallow CJ, Strauss DC, Bonvalot S, et al. Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Updated Consensus Approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 7873–7888.

- [270] Messiou C, Moskovic E, Vanel D, et al. Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1191–1198.
- [271] Gorelik N, Reddy SMV, Turcotte RE, et al. Early detection of metastases using whole-body MRI for initial staging and routine follow-up of myxoid liposarcoma. *Skeletal Radiol* 2018; 47: 369–379.
- [272] Lim HJ, Johnny Ong C-A, Tan JW-S, et al. Utility of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in the evaluation of sarcomas: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 143: 1–13.
- [273] Németh Z, Boér K, Borbély K. Advantages of 18F FDG-PET/CT over Conventional Staging for Sarcoma Patients. *Pathol Oncol Res* 2019; 25: 131–136.
- [274] Kubo T, Furuta T, Johan MP, et al. Prognostic significance of 18F-FDG PET at diagnosis in patients with soft tissue sarcoma and bone sarcoma; systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 58: 104–111.
- [275] Turkoz KH, Erol B, Seven IE. Tumor cell seeding in the biopsy tract and its clinical significance in osteosarcomas. *J Surg Oncol* 2018; 118: 1335–1340.
- [276] Ribeiro M, Oliveira C, Filippi R, et al. Estudo histopatológico do trajeto de biópsia de tumores musculoesqueléticos malignos. *Acta Ortop Bras* 2009; 17: 279–281.
- [277] Van Houdt WJ, Schrijver AM, Cohen-Hallaleh RB, et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1740–1745.
- [278] Berger-Richardson D, Burtenshaw SM, Ibrahim AM, et al. Early and Late Complications of Percutaneous Core Needle Biopsy of Retroperitoneal Tumors at Two Tertiary Sarcoma Centers. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 4692–4698.
- [279] Straker RJ, Song Y, Shannon AB, et al. Preoperative Biopsy in Patients with Retroperitoneal Sarcoma: Usage and Outcomes in a National Cohort. *Ann Surg Oncol*. Epub ahead of print 16 February 2021. DOI: 10.1245/s10434-021-09691-8.
- [280] Ryan CW, Meyer J. Clinical presentation, histopathology, diagnostic evaluation, and staging of soft tissue sarcoma. UpToDate., <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-histopathology-diagnostic-evaluation-and-staging-of-soft-tissue-sarcoma> (2021, accessed 12 September 2021).
- [281] Mariño-Enríquez A, Bovée JVMG. Molecular Pathogenesis and Diagnostic, Prognostic and Predictive Molecular Markers in Sarcoma. *Surg Pathol Clin* 2016; 9: 457–473.
- [282] Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, et al. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch* 2020; 476: 109–119.
- [283] Schaefer I-M, Cote GM, Hornick JL. Contemporary Sarcoma Diagnosis, Genetics, and Genomics. *J Clin Oncol* 2018; 36: 101–110.
- [284] Asif A, Mushtaq S, Hassan U, et al. Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) for Differential Diagnosis of Soft Tissue Sarcomas. *Asian Pac J Cancer Prev*; 19. Epub ahead of print March 2018. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.3.655.

- [285] Ramadan F, Fahs A, Ghayad SE, et al. Signaling pathways in Rhabdomyosarcoma invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39: 287–301.
- [286] Tyler R, Wanigasooriya K, Taniere P, et al. A review of retroperitoneal liposarcoma genomics. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 102013.
- [287] Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984; 33: 37–42.
- [288] Gronchi A, Miceli R, Shurell E, et al. Outcome Prediction in Primary Resected Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: Histology-Specific Overall Survival and Disease-Free Survival Nomograms Built on Major Sarcoma Center Data Sets. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1649–1655.
- [289] Hermanek P, Wittekind Ch. The Pathologist and the Residual Tumor (R) Classification. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 115–123.
- [290] Gronchi A, Miceli R, Fiore M, et al. Extremity Soft Tissue Sarcoma: Adding to the Prognostic Meaning of Local Failure. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1583–1590.
- [291] Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 106–120.
- [292] O'Donnell PW, Griffin AM, Eward WC, et al. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma: Positive Margins in Soft Tissue Sarcoma. *Cancer* 2014; 120: 2866–2875.
- [293] Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2003; 97: 2544–2553.
- [294] Bianchi G, Sambri A, Cammelli S, et al. Impact of residual disease after “unplanned excision” of primary localized adult soft tissue sarcoma of the extremities: evaluation of 452 cases at a single Institution. *Musculoskelet Surg* 2017; 101: 243–248.
- [295] Salerno KE, Alektiar KM, Baldini EH, et al. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2021; 11: 339–351.
- [296] Dagan R, Indelicato DJ, McGee L, et al. The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity: Marginal Excision After Preoperative RT for STS of the Extremity. *Cancer* 2012; 118: 3199–3207.
- [297] O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2235–2241.
- [298] Roeder F, Morillo V, Saleh-Ebrahimi L, et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) for soft tissue sarcoma – ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations. *Radiother Oncol* 2020; 150: 293–302.
- [299] Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573–581.

- [300] Zer A, Prince RM, Amir E, et al. Multi-agent chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma (STS) – A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018; 63: 71–78.
- [301] Istl AC, Ruck JM, Morris CD, et al. Call for improved design and reporting in soft tissue sarcoma studies: A systematic review and meta-analysis of chemotherapy and survival outcomes in resectable STS. *J Surg Oncol* 2019; 119: 824–835.
- [302] Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol* 2014; 25: 2425–2432.
- [303] Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for ‘high-risk’ adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1096–1103.
- [304] Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 1667–1672.
- [305] Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *Annals of Oncology* 2016; 27: 2283–2288.
- [306] Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2178–2186.
- [307] Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 483.
- [308] Mullinax JE, Kroon HM, Thompson JF, et al. Isolated Limb Infusion as a Limb Salvage Strategy for Locally Advanced Extremity Sarcoma. *J Am Coll Surg* 2017; 224: 635–642.
- [309] Neuwirth MG, Song Y, Sinnamon AJ, et al. Isolated Limb Perfusion and Infusion for Extremity Soft Tissue Sarcoma: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3803–3810.
- [310] Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Annals of Oncology* 2017; 28: 2399–2408.
- [311] Timbergen MJM, Colombo C, Renckens M, et al. The Prognostic Role of  $\beta$ -Catenin Mutations in Desmoid-type Fibromatosis Undergoing Resection Only: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann Surg* 2021; 273: 1094–1101.
- [312] Timbergen MJM, Schut A-RW, Grünhagen DJ, et al. Active surveillance in desmoid-type fibromatosis: A systematic literature review. *Eur J Cancer* 2020; 137: 18–29.
- [313] Janssen ML, van Broekhoven DLM, Cates JMM, et al. Meta-analysis of the influence of surgical margin and adjuvant radiotherapy on local recurrence after resection of sporadic desmoid-type fibromatosis. *Br J Surg* 2017; 104: 347–357.

- [314] Quast DR, Schneider R, Burdzik E, et al. Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. *Fam Cancer* 2016; 15: 31–40.
- [315] Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer* 2017; 76: 60–67.
- [316] Shimizu K, Kawashima H, Kawai A, et al. Effectiveness of doxorubicin-based and liposomal doxorubicin chemotherapies for patients with extra-abdominal desmoid-type fibromatosis: a systematic review. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50: 1274–1281.
- [317] Shimizu K, Hamada S, Sakai T, et al. Efficacy of low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with extra-abdominal desmoid-type fibromatosis: a systematic review. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50: 419–424.
- [318] Porter GA, Baxter NN, Pisters PWT. Retroperitoneal sarcoma: A population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. *Cancer* 2006; 106: 1610–1616.
- [319] Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg* 2016; 263: 1002–1009.
- [320] Dingley B, Fiore M, Gronchi A. Personalizing surgical margins in retroperitoneal sarcomas: an update. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; 19: 613–631.
- [321] Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary Retroperitoneal Sarcomas: A Multivariate Analysis of Surgical Factors Associated With Local Control. *J Clin Oncol* 2009; 27: 31–37.
- [322] Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al. Aggressive Surgical Policies in a Retrospectively Reviewed Single-Institution Case Series of Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma Patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 24–30.
- [323] van Dalen Th, Plooi JM, van Coevorden F, et al. Long-term prognosis of primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 234–238.
- [324] Gronchi A, Miceli R, Allard MA, et al. Personalizing the Approach to Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: Histology-specific Patterns of Failure and Postrelapse Outcome after Primary Extended Resection. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1447–1454.
- [325] Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3531–3540.
- [326] Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1366–1377.
- [327] Roeder F, Ulrich A, Habl G, et al. Clinical Phase I/II trial to Investigate Preoperative Dose-Escalated Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Intraoperative Radiation Therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer* 2014; 14: 617.

- [328] Fisher SB, Chiang Y-J, Feig BW, et al. Comparative Performance of the 7th and 8th Editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Systems for Soft Tissue Sarcoma of the Trunk and Extremities. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 1126–1132.
- [329] Cates JMM. Performance Analysis of the American Joint Committee on Cancer 8th Edition Staging System for Retroperitoneal Sarcoma and Development of a New Staging Algorithm for Sarcoma-Specific Survival. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3880–3887.
- [330] Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003; 97: 2530–2543.
- [331] Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, et al. Development and external validation of a dynamic prognostic nomogram for primary extremity soft tissue sarcoma survivors. *EClinicalMedicine* 2019; 17: 100215.
- [332] Kattan MW, Leung DHY, Brennan MF. Postoperative Nomogram for 12-Year Sarcoma-Specific Death. *J Clin Oncol* 2002; 20: 791–796.
- [333] Cates JMM. The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 144–152.
- [334] Elm E von, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007; 335: 806–808.
- [335] Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 2019; 74: 373–379.
- [336] Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–213.
- [337] Morrison WB, Sanders TG, Parsons TW, et al. Preoperative CT-Guided Hookwire Needle Localization of Musculoskeletal Lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1531–1533.
- [338] Tyng CJ, Barbosa PNVP, Bitencourt AGV, et al. Computed tomography-guided preoperative localization of musculoskeletal lesions using the ROLL technique. *Radiol Bras* 2018; 51: 147–150.
- [339] Stark A, Bathala T, Kalva P, et al. Localization of non-palpable primary and recurrent soft tissue sarcoma using non-radioactive magnetic seeds. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: S194-195.
- [340] Broman KK, Joyce D, Binitie O, et al. Intraoperative Localization Using an Implanted Radar Reflector Facilitates Resection of Non-Palpable Trunk and Extremity Sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 3366–3374.
- [341] Zoccali C, Rossi B, Ferraresi V, et al. A multiplanar complex resection of a low-grade chondrosarcoma of the distal femur guided by K-wires previously inserted under CT-guide: a case report. *BMC Surg* 2014; 14: 52.
- [342] Chang C-D, Wei J, Goldsmith JD, et al. MRI guided needle localization in a patient with recurrence pleomorphic sarcoma and post-operative scarring. *Skeletal Radiol* 2017; 46: 975–981.

- [343] Bitencourt AGV, Lima ENP, Pinto PNV, et al. New applications of radioguided surgery in oncology. *Clinics (Sao Paulo)*; 64. Epub ahead of print May 2009. DOI: 10.1590/S1807-59322009000500005.
- [344] Manca G, Garau LM, Romanini A, et al. Detection of Uterine Leiomyosarcoma Peritoneal Lesions by SPECT/CT and ROLL Technique. *Clin Nucl Med* 2019; 44: 826–828.
- [345] Jeffries DO, Dossett LA, Jorns JM. Localization for Breast Surgery: The Next Generation. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 1324–1329.
- [346] Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1226–1231.
- [347] Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial. *JAMA Surg* 2015; 150: 137–143.
- [348] Nguyen TT, Hieken TJ, Glazebrook KN, et al. Localizing the Clipped Node in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Early Learning Experience and Challenges. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3011–3016.
- [349] van der Noordaa MEM, van Duijnhoven FH, Straver ME, et al. Major Reduction in Axillary Lymph Node Dissections After Neoadjuvant Systemic Therapy for Node-Positive Breast Cancer by combining PET/CT and the MARI Procedure. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 1512–1520.
- [350] Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al. Marking Axillary Lymph Nodes With Radioactive Iodine Seeds for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer Patients: The MARI Procedure. *Ann Surg* 2015; 261: 378–382.
- [351] Diego EJ, McAuliffe PF, Soran A, et al. Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Study Combining Sentinel Lymph Node Biopsy with Radioactive Seed Localization of Pre-treatment Positive Axillary Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1549–1553.
- [352] Rebollo Aguirre AC, Fernández Fernández J, Sánchez Sánchez R, et al. Radioguided surgery with iodine-125 seeds in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)* 2021; S2253-654X(21)00067–6.
- [353] Ahmad R, Jacobson A, Hornicek F, et al. The Width of the Surgical Margin Does Not Influence Outcomes in Extremity and Truncal Soft Tissue Sarcoma Treated With Radiotherapy. *Oncologist* 2016; 21: 1269–1276.
- [354] Bilgeri A, Klein A, Lindner LH, et al. The Effect of Resection Margin on Local Recurrence and Survival in High Grade Soft Tissue Sarcoma of the Extremities: How Far Is Far Enough? *Cancers* 2020; 12: 2560.
- [355] Cates MM, Cates JMM. Surgical resection margin classifications for high-grade pleomorphic soft tissue sarcomas of the extremity or trunk: definitions of adequate resection margins and recommendations for sampling margins from primary resection specimens. *Mod Pathol* 2019; 32: 1421–1433.

- [356] Fujiwara T, Sumathi V, Parry M, et al. The role of surgical margin quality in myxofibrosarcoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47: 1756–1762.
- [357] Fujiwara T, Kaneuchi Y, Tsuda Y, et al. Low-grade soft-tissue sarcomas: What is an adequate margin for local disease control? *Surg Oncol* 2020; 35: 303–308.
- [358] Fujiwara T, Stevenson J, Parry M, et al. The adequacy of resection margin for non-infiltrative soft-tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47: 429–435.
- [359] Goertz O, Pieper A, von der Lohe L, et al. The Impact of Surgical Margins and Adjuvant Radiotherapy in Patients with Undifferentiated Pleomorphic Sarcomas of the Extremities: A Single-Institutional Analysis of 192 Patients. *Cancers* 2020; 12: 362.
- [360] Harati K, Goertz O, Pieper A, et al. Soft Tissue Sarcomas of the Extremities: Surgical Margins Can Be Close as Long as the Resected Tumor Has No Ink on It. *Oncologist* 2017; 22: 1400–1410.
- [361] Kainhofer V, Smolle MA, Szkandera J, et al. The width of resection margins influences local recurrence in soft tissue sarcoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 899–906.
- [362] McKee MD, Liu DF, Brooks JJ, et al. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol* 2004; 85: 68–76.
- [363] Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, et al. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 1993; 52: 223–230.
- [364] Stojadinovic A, Leung DHY, Hoos A, et al. Analysis of the Prognostic Significance of Microscopic Margins in 2,084 Localized Primary Adult Soft Tissue Sarcomas: *Ann Surg* 2002; 235: 424–434.
- [365] Tang Y-W, Lai C-S. The Significance of Close but Negative Excision Margin for Treatment of Soft-Tissue Sarcoma. *Ann Plast Surg* 2012; 69: 633–636.
- [366] Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S, et al. Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *J Clin Oncol* 2018; 36: 704–709.
- [367] King DM, Hackbarth DA, Kirkpatrick A. Extremity Soft Tissue Sarcoma Resections: How Wide Do You Need to Be? *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470: 692–699.
- [368] Dickinson IC, Whitwell DJ, Battistuta D, et al. Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma. *ANZ J Surg* 2006; 76: 104–109.
- [369] Gannon NP, King DM, Ethun CG, et al. The role of radiation therapy and margin width in localized soft-tissue sarcoma: Analysis from the US Sarcoma Collaborative. *J Surg Oncol* 2019; 120: 325–331.
- [370] Trovik CS, Gustafson P, Bauer HC, et al. Consequences of local recurrence of soft tissue sarcoma: 205 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand* 2000; 71: 488–495.
- [371] Moureau-Zabotto L, Thomas L, Bui BN, et al. Management of soft tissue sarcomas (STS) in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases. *Radiother Oncol* 2004; 73: 313–319.
- [372] Eilber FC, Brennan MF, Riedel E, et al. Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 228–236.

- [373] Torres MA, Ballo MT, Butler CE, et al. Management of locally recurrent soft-tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1124–1129.
- [374] Liu C-Y, Yen C-C, Chen W-M, et al. Soft Tissue Sarcoma of Extremities: The Prognostic Significance of Adequate Surgical Margins in Primary Operation and Reoperation After Recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2102–2111.
- [375] Daigeler A, Zmarsly I, Hirsch T, et al. Long-term outcome after local recurrence of soft tissue sarcoma: a retrospective analysis of factors predictive of survival in 135 patients with locally recurrent soft tissue sarcoma. *Br J Cancer* 2014; 110: 1456–1464.
- [376] Sugiura H, Tsukushi S, Yoshida M, et al. What Is the Success of Repeat Surgical Treatment of a Local Recurrence After Initial Wide Resection of Soft Tissue Sarcomas? *Clin Orthop Relat Res* 2018; 476: 1791–1800.
- [377] Willeumier J, Fiocco M, Nout R, et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities: surgical margins influence only local recurrence not overall survival. *Int Orthop* 2015; 39: 935–941.
- [378] Sambri A, Tuzzato G, Spinnato P, et al. Grading in Myxofibrosarcoma of the Extremities Can Predict Survival and Local Control. *Oncol Res Treat* 2020; 43: 189–195.
- [379] Vodanovich DA, Spelman T, May D, et al. Predicting the prognosis of undifferentiated pleomorphic soft tissue sarcoma: a 20-year experience of 266 cases. *ANZ J Surg* 2019; 89: 1045–1050.
- [380] Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al. Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcoma: Analysis of 500 Patients Treated and Followed at a Single Institution. *Ann Surg* 1998; 228: 355–365.
- [381] Stoeckle E, Coindre J-M, Bonvalot S, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: A multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 92: 359–368.
- [382] Hassan I, Park SZ, Donohue JH, et al. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. *Ann Surg* 2004; 239: 244–250.
- [383] Anaya DA, Lahat G, Liu J, et al. Multifocality in retroperitoneal sarcoma: a prognostic factor critical to surgical decision-making. *Ann Surg* 2009; 249: 137–142.
- [384] Lehnert T, Cardona S, Hinz U, et al. Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: local control and survival. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 986–993.
- [385] Strauss DC, Hayes AJ, Thway K, et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 2010; 97: 698–706.
- [386] Bremjit PJ, Jones RL, Chai X, et al. A contemporary large single-institution evaluation of resected retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2150–2158.
- [387] Toulmonde M, Bonvalot S, Méeus P, et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2014; 25: 735–742.

- [388] Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E, et al. Survival Benefit of the Surgical Management of Retroperitoneal Sarcoma in a Reference Center: A Nationwide Study of the French Sarcoma Group from the NetSarc Database. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2286–2293.
- [389] Willis F, Musa J, Schimmack S, et al. Outcome after surgical resection of multiple recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47: 2189–2200.
- [390] Houssami N, Macaskill P, Luke Marinovich M, et al. 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: 717–730.
- [391] McCahill LE, Single RM, Aiello Bowles EJ, et al. Variability in Reexcision Following Breast Conservation Surgery. *JAMA* 2012; 307: 467.
- [392] Angarita FA, Acuna SA, Down N, et al. Comparison of Radioactive Seed Localized Excision and Wire Localized Excision of Breast Lesions: A Community Hospital's Experience. *Clinical Breast Cancer* 2019; 19: e364–e369.
- [393] Hughes JH, Mason MC, Gray RJ, et al. A Multi-site Validation Trial of Radioactive Seed Localization as an Alternative to Wire Localization. *Breast J* 2008; 14: 153–157.
- [394] Rao R, Moldrem A, Sarode V, et al. Experience with Seed Localization for Nonpalpable Breast Lesions in a Public Health Care System. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3241–3246.
- [395] Tran VT, David J, Patocskai E, et al. Comparative Evaluation of Iodine-125 Radioactive Seed Localization and Wire Localization for Resection of Breast Lesions. *Can Assoc Radiol J* 2017; 68: 447–455.
- [396] Da Silva M, Porembka J, Mokdad AA, et al. Bracketed radioactive seed localization vs bracketed wire-localization in breast surgery. *Breast J* 2018; 24: 161–166.
- [397] Wind J, Smit EJ, Senan S, et al. Residual disease at the bronchial stump after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 29–34.
- [398] Riquet M, Achour K, Foucault C, et al. Microscopic Residual Disease After Resection for Lung Cancer: A Multifaceted but Poor Factor of Prognosis. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 870–875.
- [399] Sawabata N, Ohta M, Matsumura A, et al. Optimal distance of malignant negative margin in excision of nonsmall cell lung cancer: a multicenter prospective study. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 415–420.
- [400] Rarick J, Kimler BF, Tawfik O. Comparison of margin status and lesional size between radioactive seed localized vs conventional wire localized breast lumpectomy specimens. *Ann Diagn Pathol* 2016; 21: 47–52.
- [401] Slump J, Hofer SOP, Ferguson PC, et al. Flap reconstruction does not increase complication rates following surgical resection of extremity soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 251–259.
- [402] Wiseman JT, Ethun CG, Cloyd JM, et al. Analysis of textbook outcomes among patients undergoing resection of retroperitoneal sarcoma: A multi-institutional analysis of the US Sarcoma Collaborative. *J Surg Oncol* 2020; 122: 1189–1198.

- [403] Moris D, Cerullo M, Nussbaum DP, et al. Textbook Outcomes Among Patients Undergoing Retroperitoneal Sarcoma Resection. *Anticancer Res* 2020; 40: 2107–2115.
- [404] Ruspi L, Cananzi FCM, Aymerito F, et al. Measuring the impact of complications after surgery for retroperitoneal sarcoma: Is comprehensive complication index better than Clavien-Dindo Classification? *Eur J Surg Oncol* 2021; S0748798321009574.
- [405] Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson ARM, et al. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg* 2003; 90: 1505–1509.
- [406] Milligan R, Pieri A, Critchley A, et al. Radioactive seed localization compared with wire-guided localization of non-palpable breast carcinoma in breast conservation surgery— the first experience in the United Kingdom. *Br J Radiol* 2018; 91: 20170268.
- [407] Stevenson MG, Ubbels JF, Slump J, et al. Identification of predictors for wound complications following preoperative or postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 816–822.
- [408] Shannon AB, Straker RJ, Song Y, et al. Patient characteristics, outcomes, and trends in extremity sarcoma management by surgeon specialty. *Surgery* 2021; 170: 1168–1174.
- [409] Slump J, Ferguson PC, Wunder JS, et al. Patient, tumour and treatment factors affect complication rates in soft tissue sarcoma flap reconstruction in a synergistic manner. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2017; 43: 1126–1133.
- [410] Parvez E, Cornacchi SD, Fu E, et al. Adoption and outcomes of radioguided seed localization for non-palpable invasive and in-situ breast cancer at three academic tertiary care centers. *Am J Surg* 2018; 216: 1160–1165.
- [411] Stelle L, Schoenheit T, Brubaker A, et al. Radioactive Seed Localization Versus Wire Localization for Nonpalpable Breast Lesions: A Two-Year Initial Experience at a Large Community Hospital. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 131–136.
- [412] Fumimoto S, Sato K, Hanaoka N, et al. Identification of factors affecting the surgical margin in wedge resection using preoperative lipiodol marking. *J Thorac Dis* 2021; 13: 3383–3391.
- [413] Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning Unilateral Parathyroidectomy: Why We Reversed Our Position after 15,000 Parathyroid Operations. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 260–269.
- [414] Chao T-C, Jeng L-B, Lin J-D, et al. Reoperative Thyroid Surgery. *World J Surg* 1997; 21: 644–647.
- [415] Lyu HG, Saadat LV, Bertagnolli MM, et al. Enhanced recovery after surgery pathway in patients with soft tissue sarcoma. *Br J Surg* 2020; 107: 1667–1672.
- [416] Pasquali S, Vohra R, Tsimopoulou I, et al. Outcomes Following Extended Surgery for Retroperitoneal Sarcomas: Results From a UK Referral Centre. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3550–3556.
- [417] Stavrakis AI, Ituarte PHG, Ko CY, et al. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery* 2007; 142: 887–899.

- [418] Slump J, Bastiaannet E, Halka A, et al. Risk factors for postoperative wound complications after extremity soft tissue sarcoma resection: A systematic review and meta-analyses. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019; 72: 1449–1464.
- [419] Stoeckle E, Michot A, Rigal L, et al. The risk of postoperative complications and functional impairment after multimodality treatment for limb and trunk wall soft-tissue sarcoma: Long term results from a monocentric series. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1117–1125.
- [420] Imperatori A, Rotolo N, Gatti M, et al. Peri-operative complications of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). *Int J Surg* 2008; 6: S78–S81.
- [421] Abdulla AG, Ituarte PHG, Harari A, et al. Trends in the Frequency and Quality of Parathyroid Surgery: Analysis of 17,082 Cases Over 10 Years. *Annals of Surgery* 2015; 261: 746–750.
- [422] Steurer M, Passler C, Denk DM, et al. Advantages of Recurrent Laryngeal Nerve Identification in Thyroidectomy and Parathyroidectomy and the Importance of Preoperative and Postoperative Laryngoscopic Examination in More Than 1000 Nerves at Risk: *Laryngoscope* 2002; 112: 124–133.
- [423] Onkendi EO, McKenzie TJ, Richards ML, et al. Reoperative Experience with Papillary Thyroid Cancer. *World J Surg* 2014; 38: 645–652.
- [424] Pironi D, Pontone S, Vendettuoli M. Prevention of complications during reoperative thyroid surgery. *Clin Ter* 2014; e285–e290.
- [425] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187–196.
- [426] Abatzoglou S, Turcotte RE, Adoubali A, et al. Local Recurrence After Initial Multidisciplinary Management of Soft Tissue Sarcoma: Is there a Way Out? *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3012–3018.



## ANEXO I. PROTOCOLO DE MANEJO DE LAS LESIONES MARCADAS CON SEMILLA DE <sup>125</sup>I (adaptado del original)

<p><b>SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR</b></p> <p> <b>Hospital Universitario Ramón y Cajal</b></p>	<p><b>PROCEDIMIENTO A SEGUIR EN QUIRÓFANO EN CIRUGÍAS DE LESIONES MARCADAS CON SEMILLA DE <sup>125</sup>I</b></p>	<p><b>NT-MNUL-NN</b> REV.: 01 Fecha: 10-09-2020 Autora: Dña. María Eugenia Rioja</p>
---	---	--

### OBJETIVO E INDICACIONES:

#### Objetivo:

Establecer el procedimiento de manejo correcto de piezas quirúrgicas que contienen semilla de <sup>125</sup>I.

Este documento va dirigido especialmente al personal de quirófano que maneja las piezas quirúrgicas y es responsable de su correcta identificación y envío a Radiología (Rx) o a Anatomía Patológica (AP).

#### Indicaciones:

Esta circunstancia se va a producir fundamentalmente en cirugía de mama, pero también puede producirse en otras situaciones (pulmón, cirugía de cuello, abdomen, etc.).

### PROTOCOLO

**Comienza:** Con la revisión del parte del quirófano correspondiente para identificar si en el mismo hay alguna cirugía en la que el paciente sea portador de semilla de <sup>125</sup>I para marcaje de la lesión problema.

**Finaliza:** Con el envío a Rx y/o AP de la pieza correctamente identificada.

### DESARROLLO DEL PROCEDIMIENTO:

#### Revisión del parte quirúrgico:

Identificar si en el quirófano en el que se trabaja ese día hay algún paciente portador de semilla de <sup>125</sup>I como marcador de lesión a extirpar.

### **Comprobar la disponibilidad de material:**

El paso siguiente es comprobar que en el quirófano en el que se va a llevar a cabo la cirugía se dispone de todo el material necesario:

- Sonda gamma manual: se contactará a primera hora de la mañana, durante la preparación del quirófano, con el servicio de Medicina Nuclear indicando planta, quirófano y cirujano que lo necesita.
- Bolsa de cierre *zip* del tamaño apropiado al de la pieza quirúrgica.
- Bote de tamaño apropiado al de la pieza quirúrgica.
- Funda de sonda, que es la funda de la óptica de laparoscopia.

### **Durante la cirugía:**

Preparar el envase para transporte de la pieza quirúrgica:

- Bolsa de cierre *zip*: en la que se introducirá la pieza.
- Bote: en el que se introducirá la bolsa de cierre *zip* cerrada con la pieza.
- Etiqueta amarilla de “material radiactivo”: se colocará adherida a la pared del bote. Una vez cerrado y correctamente identificado se enviará a Rx y/o AP según indique el cirujano responsable.

NO SON NECESARIAS MEDIDAS DE RADIOPROTECCION DURANTE EL TRANSPORTE DE LA PIEZA.

### **EXCEPCIONES**

Si durante la cirugía, la semilla saliera fuera de la pieza y se identifica:

1. Se colocará la semilla sola en un bote, el cual se identificará con la etiqueta amarilla de material radiactivo y una pegatina de identificación del paciente y personal de quirófano lo bajará a Medicina Nuclear entregándolo en mano a un técnico en cuidados auxiliares de enfermería (TCAE) del servicio.
2. La pieza en ese momento, al no contener ya semilla, se manejará como una pieza normal, no tomando las medidas que se han comentado en el anterior apartado.

Si durante la cirugía se perdiera la semilla, inmediatamente se contactará con el Servicio de Radiofísica hospitalaria quienes acudirán a quirófano para localizar la semilla (si ellos lo consideran necesario solicitarán el apoyo de Medicina Nuclear). Hasta que se localice la semilla

se reducirá al mínimo posible el movimiento de objetos y personas hacia el exterior del quirófano.

## **NORMAS PARA ANATOMÍA PATOLÓGICA**

En el Servicio de Anatomía Patología:

- Se recibe y registra la muestra, de manera estándar.
- Se procesará la pieza de la manera habitual, evitando cortar la semilla.  
NO SE INTRODUCIRÁ LA PIEZA EN EL MICROTOMO SI NO SE HA SACADO LA SEMILLA.
- Una vez individualizada la semilla, se colocará en un bote identificado con el NHC del paciente (no con el número de biopsia) y este en la bandeja destinada a tal fin en la sala de tallado.
- En ocasiones es preciso ayudarse de la sonda gamma manual para la localización de la semilla. Si así sucediera, se deberá contactar con el Servicio de Medicina Nuclear.
- El anatomopatólogo proseguirá con su trabajo sin la fuente radiactiva.
- Desde Medicina Nuclear se pasará a recoger dichas semillas de la bandeja de la sala de tallado al menos una vez por semana.

## **DOCUMENTACIÓN DE REFERENCIA DEL PROTOCOLO:**

- Herrmann, Ken, Nieweg, *et al.* (2016) Radioguided Surgery: Current Applications and Innovative Directions in Clinical Practice. Springer, Chicago.
- SH Goudreau, JP Joseph, SJ Seiler (2015) Preoperative Radioactive Seed Localization for Nonpalpable Breast Lesions: Technique, Pitfalls, and Solutions. *Radiographics* 35(5):1319-34 DOI: 10.1148/rg.2015140293.
- R Sánchez Sánchez, AD González Jiménez, AC Rebollo Aguirre, *et al.* (2019) <sup>125</sup>I radioactive seed localization for non-palpable lesions in breast cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 38(6):343-347. DOI: 10.1016/j.remnm.2019.05.004.