



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

TESIS DOCTORAL

**LA BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO COMO ALTERNATIVA
A LA BIOPSIA QUIRÚRGICA EN LAS LESIONES
PROLIFERATIVAS DE RIESGO DE LA MAMA**

PAULA MERINO RASILLO

Santander, 2015

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas



**LA BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO COMO ALTERNATIVA
A LA BIOPSIA QUIRÚRGICA EN LAS LESIONES
PROLIFERATIVAS DE RIESGO DE LA MAMA**

Tesis doctoral para optar al grado de doctor presentada por

PAULA MERINO RASILLO

Director de tesis: Dr. Alfonso Vega Bolívar

Santander Octubre 2015



Don Alfonso Vega Bolívar, Doctor en Medicina por la Universidad de Cantabria,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado: “ La biopsia asistida por vacío como alternativa a la biopsia quirúrgica en las lesiones proliferativas de riesgo de la mama” que presenta la Licenciada en Medicina D^a Paula Merino Rasillo, ha sido realizado bajo su dirección y reúne, a su juicio, la originalidad y contenidos suficientes para que pueda ser defendido y opte al Grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

Para que así conste, y a los efectos oportunos, firma la presente en Santander a 20 de Octubre de 2015.

Dr. Alfonso Vega Bolívar

Agradecimientos

A mi director de tesis, el Dr. Alfonso Vega Bolívar, por la confianza depositada en mí y por su apoyo constante, no solo durante la elaboración de este proyecto, sino durante el desarrollo mi actividad asistencial. Gracias por haberme enseñado y orientado, gracias por tu generosidad, implicación y esfuerzo personal.

Al Dr. Pedro Muñoz Cacho, por su paciencia, tesón y minuciosidad para el bien de este proyecto.

A mis compañeras de la Unidad de Mama del Hospital Marqués de Valdecilla, las Dras Estrella Ortega, Pilar Alonso y Sonia Sánchez, por hacer tan estimulante y agradable el trabajo diario.

A mis padres, por enseñarme el poder de la disciplina y el tesón, por exigirme y apoyarme durante todos los años de estudio, y por estar ahí siempre. A mi hermano, por ser un ejemplo de todo lo dicho anteriormente. Y a Inés, Olivia y Miguel, para que con esos cimientos puedan alcanzar en un futuro todas las metas que se propongan.

ÍNDICE

	<i>Página</i>
I. LISTADO DE ABREVIATURAS	7
II. INTRODUCCIÓN	11
1. Recuerdo anatómico	13
2. Técnicas de diagnóstico por imagen. Clasificación BIRADS	14
3. Procedimientos de biopsia	18
4. Tipos de lesiones de riesgo y su apariencia radiológica	28
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	45
1. Base de datos de pacientes. Población y período de estudio	47
2. Criterios de selección de pacientes	48
3. Equipamiento de imagen	49
3.1 Mamografía	49
3.2 Ecografía	50
3.3 Galactografía	51
4. Métodos de biopsia	54
4.1 BAV-ST	54
4.2 BAV-US	60
4.3 Biopsia quirúrgica dirigida	63
5. Decisiones de manejo tras la BAV	68
6. Recogida de datos y análisis estadístico	69
V. RESULTADOS	71
1. Hiperplasia ductal atípica (HDA)	73
2. Atipia epitelial plana (AEP)	79
3. Neoplasia lobulillar (NL)	84
4. Cicatriz radial (CR)	87
5. Papiloma intraductal (PI)	90
5.1 Papiloma benigno (PB)	90
5.2 Papiloma “atípico” (PA)	96
VI. DISCUSIÓN	101
VII. CONCLUSIONES	141
VIII. BIBLIOGRAFÍA	145
IX. ANEXO I	179
X. ANEXO II	187

I. LISTADO DE ABREVIATURAS

- AEP: Atipia del epitelio plano
- BAG: Biopsia con aguja gruesa
- BAG-ECO: Biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía
- BAG-ST: Biopsia con aguja gruesa guiada por estereotaxia
- BAV: Biopsia asistida por vacío
- BAV-ECO: Biopsia asistida por vacío guiada por ecografía
- BAV-ST: Biopsia asistida por vacío guiada por estereotaxia
- BEP: Biopsia escisional percutánea
- BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System
- CDIS: Carcinoma ductal in situ; carcinoma intraductal
- CLIS: Carcinoma lobulillar in situ
- CR: Cicatriz radial
- GICS: Galactogram Image Classification System
- HDA: Hiperplasia ductal atípica
- LPR: Lesión proliferativa de riesgo
- NL: Neoplasia lobulillar
- PAAF: Punción aspiración con aguja fina
- PACS: Picture Archive Communication System
- PDPCM: Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama
- PA: Papiloma “atípico”
- PB: Papiloma benigno
- PI: Papiloma intraductal
- RM: Resonancia Magnética
- ST: Estereotaxia
- UTDL: Unidad terminal ducto-lobulillar

II. INTRODUCCIÓN

1. RECUERDO ANATÓMICO

La mama es una glándula sudorípara modificada que se dispone en la pared torácica anterior, sobre los músculos pectoral mayor y serrato anterior, y por lo general se extiende verticalmente desde el nivel de la segunda costilla, hasta la sexta o séptima. Las mamas están fijadas a la fascia del músculo pectoral mayor subyacente, y por encima a la dermis, por una trama de delgados tabiques de tejido conjuntivo denominada sistema ligamentoso de Cooper (figura 1).

La glándula mamaria consta en su estructura de 15 a 20 lóbulos, separados entre sí por tejido adiposo, que a su vez se componen de numerosos lobulillos y pequeños conductos. Estos conductos se comunican entre sí y confluyen en los conductos galactóforos, que a su vez drenan en el seno galactóforo ó lactífero para acabar desembocando en el pezón. Cada uno de los lobulillos con su conducto asociado, denominado conducto terminal, conforma la unidad funcional de la mama, conocida como la unidad terminal ducto-lobulillar (UTDL) (figura 1).

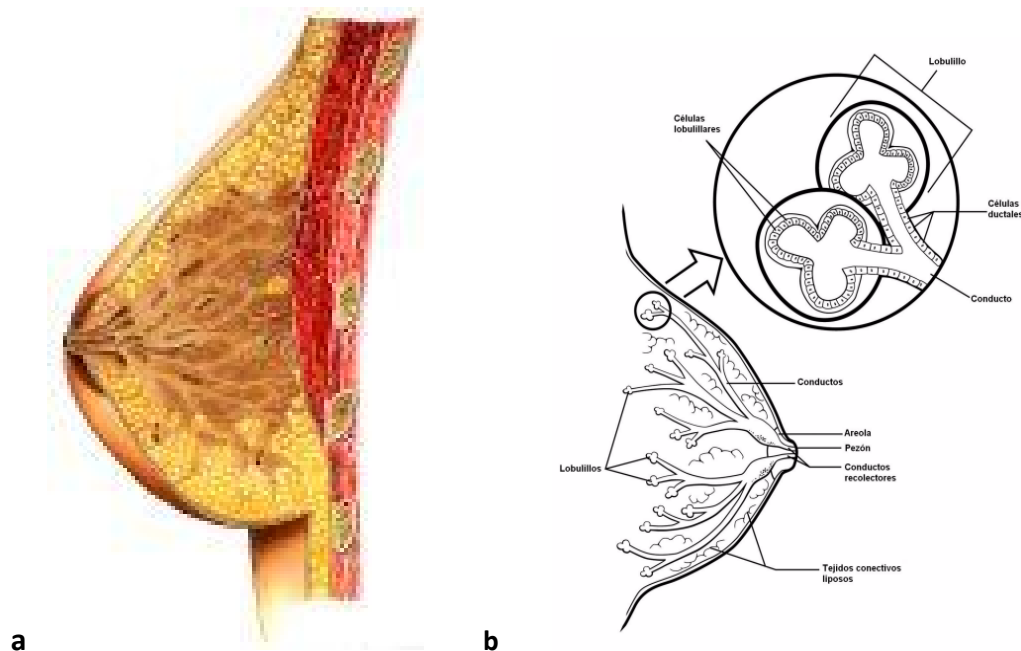


Figura 1. Representación de la anatomía de la mama (a) y detalle de la UTDL (b).

Tanto los conductos galactóforos como las UTDL están recubiertos de dos capas de células, una capa externa mioepitelial en contacto con la membrana basal, y otra epitelial interna de células secretoras de forma cuboidal o columnar. Las lesiones de mama se originan bien en los elementos glandulares, en los conductos, o en el tejido de soporte adiposo o fibroso. Las lesiones proliferativas de riesgo (LPR) de la mama, en concreto, nacen en el epitelio de revestimiento de las UTDL.

2. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN. CLASIFICACIÓN BIRADS

El cáncer de mama no sólo es el tumor más frecuente en las mujeres occidentales, sino que es también el de mayor mortalidad en el entorno europeo. En España, según cifras de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), se diagnostican en la actualidad aproximadamente 25.000 casos nuevos al año, y se producen unas 6.000 muertes por esta enfermedad.

La **mamografía** se considera la técnica de elección para el cribado del cáncer de mama. Esta técnica se inició en los primeros años del siglo XX, gracias a la labor de grandes pioneros como el Dr. Jacob Gershon-Cohen, el Dr. Charles Gros y el Dr. Raul Leborgne (Gershon-Cohen J et al. 1938; Gros CM et al. 1951; Leborgne RA 1953; Gros CM 1967). El hecho que marcó un punto de inflexión en su desarrollo fue la idea de que su uso sistemático en mujeres asintomáticas, con edades de mayor riesgo, podría detectar precozmente, y por tanto cambiar, la evolución del cáncer de mama. Tras el primer estudio realizado en 1963 en EEUU, llevado a cabo por el HIP (Health Insurance Plan) de Nueva York, se realizaron siete más en diferentes países de Europa y en Canadá (Malmö, Two-Country, Edinburg, Stockolm, CNBSS-1, CNBSS-2 y Gothenburg), que demostraron que el cribado mamográfico reducía la mortalidad por cáncer de mama en un 30% en las mujeres mayores de 50 años y en algo menos del 20% en las de 40 a 49 años (Fletcher SW et al. 2003; Smith RA et al. 2004). Aunque existe alguna controversia sobre este beneficio de la mamografía, la mayoría de los estudios realizados en el ámbito europeo confirman que en programas basados en la mamografía de calidad bien controlada, la reducción de la mortalidad por cáncer de mama puede ser superior incluso a un 30% (Duffy SW 2014).

Los cánceres detectados por mamografía son frecuentemente de menor tamaño y se encuentran en un estadio más precoz que los diagnosticados clínicamente, lo que determina un aumento de la supervivencia de la paciente tras su tratamiento correcto (Tabar L et al. 1995; Duffy SW et al. 2002; Barth RJ et al. 2005).

En España, todas las comunidades autónomas pusieron en marcha programas de detección precoz de cáncer de mama (PDPCM) a partir de 1990. La mayoría de estos programas en nuestro país siguen los criterios establecidos por la Comisión Europea en sus recomendaciones: incluir a mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 69 años, periodicidad bienal, y realizar dos proyecciones, craneocaudal y oblicua mediolateral.

Para la lectura de la mamografía es esencial contar con radiólogos especialistas y utilizar el protocolo de lectura mamográfica y toma de decisiones basado en la clasificación BIRADS® (Breast Imaging Reporting and Data System), editado por el Colegio Americano de Radiología (D'Orsi CJ et al. 2013).

La mamografía convencional con lectura en película ha sido utilizada durante más de cuatro décadas como prueba de cribado; no obstante, tiene las limitaciones propias de una técnica que se basa en la película como sistema de adquisición, procesado, lectura y archivo de imágenes, lo que exige un cuidado exquisito de todos los pasos para obtener resultados óptimos. Además, la mamografía convencional es muy susceptible a la existencia de artefactos de la imagen, no permite ajustar el contraste y realizar un post-procesado de la misma, y su rendimiento diagnóstico en las mamas de un patrón de alta densidad glandular es limitado. Es por ello que en los primeros años del siglo XXI, se comenzó a introducir la mamografía digital de campo completo como alternativa a la convencional, y tras la demostración de su mayor eficacia, actualmente ha sustituido a la misma. La mamografía digital tiene como principales ventajas el obtener una mayor rapidez en la adquisición de la imagen, mejor resolución de contraste, menor dosis de radiación, el almacenamiento de las imágenes en un sistema PACS (Picture Archive Communication System) y la posibilidad de un post-procesado de las mismas en monitores de alta definición (mediante cambios en los parámetros de ventana, ampliación, zoom, inversión y otros programas asociados). Además, la mamografía digital ha demostrado tener un mayor rendimiento diagnóstico,

especialmente en mujeres menores de 50 años y en aquellas con mamas de alta densidad glandular (Lewin JM et al. 2001; Lewin JM et al. 2002; Skaane P et al. 2003; Skaane P et al. 2004; Pisano ED et al. 2005).

Con el objetivo de mejorar la especificidad de la mamografía digital, pero manteniendo su sensibilidad, ha comenzado a introducirse la **tomosíntesis** como una herramienta complementaria para el cribado del cáncer de mama, tras su aprobación por la FDA en 2011 (Poplack SP et al. 2007; Haas BM et al. 2013; Rose SL et al. 2013; Skaane et al. 2013). Mediante esta técnica se realizan múltiples disparos a baja dosis de radiación, en diferentes ángulos, y tras su procesado con algoritmos similares a los utilizados en la tomografía computarizada, se obtienen una serie de cortes tomográficos que proporcionan un estudio 3D de la mama, lo que permite disminuir la superposición de imágenes entre el tejido mamario y las lesiones, proporcionando así un aumento en la capacidad de detectar lesiones ocultas, especialmente en las mamas densas. Actualmente, hay ya suficiente evidencia científica que demuestra que la tomosíntesis, y su evolución hacia la mamografía sintética, tiene un mejor rendimiento diagnóstico que la mamografía digital, al conseguir no solo unas mayores tasas de detección precoz de cáncer de mama, sino también unas menores cifras de derivación de mujeres para la realización de estudios complementarios (Helvie MA 2010; Michell MJ et al. 2012; Svahn et al. 2012; Skaane P et al. 2013).

Así mismo, el constante desarrollo de los equipos de ultrasonografía ha permitido ampliar notablemente el papel de la **ecografía** en el diagnóstico de la patología mamaria. En pocos años, ha pasado a ser un complemento imprescindible de la mamografía en la caracterización de las lesiones, valorando su estructura interna, orientación, morfología y márgenes. Además, tiene un papel fundamental como técnica de guiado de procedimientos intervencionistas, tanto para punción diagnóstica como para localización preoperatoria, por la ausencia de radiaciones ionizantes, la confortabilidad de la paciente, su bajo coste y el hecho de permitir un control en tiempo real de los movimientos de la aguja durante la punción (Parker et al. 1993; Liberman L et al. 1998b; Smith DN et al. 2001; Berg WA et al. 2004). También tiene un papel fundamental como complemento a la mamografía en aquellas pacientes con lesiones palpables y un estudio mamográfico negativo y en mujeres que presentan

secreción patológica por el pezón, al permitir estudiar los conductos galactóforos en distintos planos. En este último caso, la **galactografía**, consistente en la introducción de contraste por el conducto secretor, es la técnica de elección, ya que proporciona la certeza de la existencia o no de una lesión intraductal y su localización precisa en el conducto antes de la toma de decisiones quirúrgicas (Hou MF et al. 1995; Cardeñosa G et al. 1994; Van Zee KJ et al. 1998; Slawson SH et al. 2001).

Aunque uno de los papeles importantes de la **resonancia magnética (RM)** es la estadificación loco-regional del cáncer de mama, puede ser útil también en el estudio de la secreción mamaria en aquellas pacientes en las que la mamografía, la ecografía y la galactografía no hayan sido concluyentes. Así mismo, se está debatiendo en la actualidad su uso como técnica de cribado complementaria a la mamografía en casos de mujeres con un riesgo incrementado para el desarrollo de cáncer de mama (Sardanelli F et al, 2007; Warner E et al 2008). En este sentido, el gran reto en un futuro cercano de los PDPCM, reside en intentar seleccionar mujeres con un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama y probablemente acortar en ellas los intervalos de exploración con mamografía e incluso, añadir alguna otra técnica de imagen, como la tomosíntesis, la ecografía y la RM. Dentro de éste grupo estarían aquellas mujeres con factores heredofamiliares para el desarrollo de un cáncer de mama, antecedentes de una biopsia de mama con resultado de LPR, o con una densidad glandular elevada. Los estudios publicados demuestran que las mujeres que tienen más del 75% de la mama ocupada por tejido fibroglandular tienen un riesgo para desarrollar cáncer de mama 4 a 6 veces mayor que aquellas que tienen una mama compuesta fundamentalmente por tejido adiposo (Mc Cormack VA et al. 2006; Petterson A et al. 2011).

Debido al uso cada vez más extendido de la mamografía como técnica de cribado, y con el fin de utilizar un lenguaje común y estandarizado que permitiese describir los hallazgos de la mamografía, en 1993, el Colegio Americano de Radiología desarrolló la **clasificación BIRADS®**. En su cuarta edición (2003), contempla también la estandarización de la semiología de la ecografía y la RM (American College of Radiology 2003) .

El sistema BIRADS considera diferentes términos para describir los patrones glandulares del parénquima mamario y los signos radiológicos, ecográficos y de la RM de las lesiones mamarias, que permiten clasificar a las mismas en 5 categorías de sospecha, así como establecer recomendaciones de manejo según la categoría asignada (ANEXO I).

Tomando como modelo la clasificación BIRADS®, en 2010 se publicó la clasificación **GICS** (Galactogram Image Classification System), con el objetivo de describir los hallazgos en galactografía y agruparlos en 5 categorías fundamentales, con el fin de asignar grados de sospecha de malignidad y recomendaciones de manejo de este tipo de imágenes (Berná-Serna JD et al. 2010) (ANEXO II).

3. PROCEDIMIENTOS DE BIOPSIA

En patología mamaria, la biopsia quirúrgica escisional ha sido el método tradicional para la confirmación diagnóstica de las lesiones palpables y no palpables. En el caso de las lesiones no palpables, es imprescindible su localización previa mediante la introducción de guías metálicas (“arpones”), lo que se realiza habitualmente mediante la guía mamográfica o ecográfica. Este procedimiento es conocido como **biopsia quirúrgica dirigida**, y ha sido tradicionalmente la técnica de confirmación histológica en el caso de las lesiones no palpables de la mama (Silverstein MJ et al. 1987; Vega A et al. 1988).

Con el desarrollo de los PDPCM basados en la mamografía, en alrededor del 1% de las mujeres participantes puede ser necesario la realización de una biopsia. Este hecho, unido a que aproximadamente sólo un 30% de las lesiones biopsiadas quirúrgicamente se corresponden con lesiones malignas, potenció en la década de los 90 del siglo pasado el desarrollo de diferentes técnicas de biopsia percutánea con el fin de evitar la morbilidad y los altos costes que ocasiona la cirugía y poder realizar un solo acto quirúrgico con fines terapéuticos en el caso de las pacientes con cáncer de mama (Liberman 2002).

Hasta la década de los años 90 del siglo pasado, la única técnica de punción que existía era la **punción aspiración con aguja fina (PAAF)**, que permitía la obtención de

muestras para su estudio citológico mediante el uso de agujas del calibre 20-25G. Sin embargo, su sensibilidad variable, con cifras entre el 70% y 90%, la existencia de entre 1% y 2% de casos falsos positivos (Kline TS 1981; Al-Kaisi N 1994) y el que no permitiese la diferenciación entre carcinoma intraductal (CDIS) e infiltrante, fueron las principales razones que impulsaron el desarrollo de las técnicas de biopsia percutánea. Las biopsias percutáneas guiadas con técnicas de imagen son mucho menos invasivas que la cirugía, no producen secuelas estéticas, no ocasionan apenas alteración en la mamografía y generan significativamente menos gastos que las biopsias quirúrgicas (Parker et al. 1993; Liberman et al. 1998). Existen varios tipos de procedimientos de biopsia percutánea, que en función del tipo de dispositivo que se utiliza, se conocen como biopsia con aguja gruesa (BAG), biopsia asistida por vacío (BAV) y biopsia escisional percutánea (BEP).

Para la realización de estas técnicas de biopsia, es necesario el uso de la guía radiológica (estereotaxia), la ecográfica o incluso la RM. Su elección está en función del tipo de lesión y su forma de expresión en cada una de las diferentes técnicas de imagen.

La BAG guiada por estereotaxia (BAG-ST) se basa en el viejo principio matemático de la triangulación, consistente en el cálculo de las coordenadas de situación de una lesión, a partir de la evaluación de los aparentes desplazamientos de la misma en dos imágenes mamográficas obtenidas con una angulación de 15 grados a cada lado de la vertical. En 1977, Bolmgrem y Nordenström idearon y construyeron el primer prototipo, antecesor de los actuales equipos de ST. Desde su aparición, la ST ha experimentado importantes avances en su desarrollo que la han convertido en un instrumento de la máxima utilidad en cualquier unidad de radiología mamaria. Inicialmente se trataba de un dispositivo acoplable al mamógrafo, en el que la paciente se encontraba sentada o reclinada. Esto, unido al hecho de que era necesario procesar las películas mamográficas cada vez que se realizaban proyecciones estereotáxicas, hacía que el procedimiento fuera en ocasiones demasiado largo, con el consiguiente cansancio para la paciente, que no siempre era capaz de mantener la necesaria inmovilidad. Además, en ésta situación las reacciones vaso-vagales resultaban frecuentes. Fue a finales de la década de los 90 del siglo pasado, cuando se incorporó a

la ST la tecnología digital, mediante el uso de mesas con tubo de rayos X propio (figura 2), que permiten la adquisición digital de las imágenes en pocos segundos. La ST en estas mesas específicas se realiza con la paciente colocada en decúbito prono, en una situación más cómoda y con una barrera de separación entre ella y el área donde se realiza el procedimiento, lo que impide la visión del mismo, minimizando así las reacciones vaso-vagales. Además, con la mayor rapidez que confiere este dispositivo, se consigue una mayor precisión al disminuir la posibilidad de movimientos de la paciente.



Figura 2. Modelos de mesa de ST digital

La **BAG guiada por ecografía (BAG-ECO)** fue introducida por Parker a principios de la década de los 90 del siglo pasado (Parker et al. 1993). Esta técnica, que utiliza agujas de corte automático tipo trucut (figura 3), se ha impuesto actualmente como el procedimiento de elección para la biopsia de las lesiones mamarias sospechosas que son visibles en ecografía (Liberman L et al. 1998b; Schoonjans JM et al. 2001; Philpotts LE et al. 2003; Bolívar AV et al. 2005; Crystal P et al. 2005).

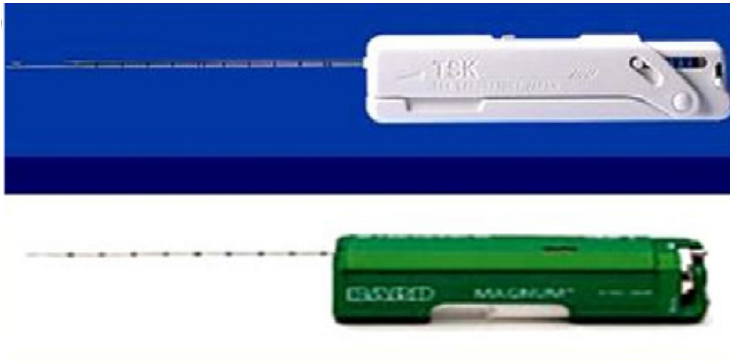


Figura 3. Agujas de corte automático tipo trucut

El uso de la ecografía como método de guía tiene muchas ventajas en comparación con la radiológica: ausencia de radiaciones ionizantes, alta disponibilidad y menores costes en comparación con la BAG-ST. La guía ecográfica permite además controlar los movimientos de la aguja en tiempo real, mientras la paciente se encuentra tumbada en la camilla de exploración en una posición cómoda (figura 4). Así mismo, con esta técnica se consigue acceder a regiones anatómicas como la axila o el área supraclavicular, lo que no es posible con los otros sistemas de guía.



Figura 4. Procedimiento de BAG-ECO

La BAG con cualquier tipo de guía de imagen es una técnica que se realiza bajo anestesia local y que en manos expertas, es rápida, bien tolerada y permite a la paciente reincorporarse a su actividad rutinaria casi inmediatamente después del procedimiento. Suele provocar un pequeño hematoma que no precisa generalmente de tratamiento, y no deja cicatrices externas ni internas, por lo que no interfiere con la interpretación de mamografías posteriores.

Aunque existen en el mercado dispositivos con agujas de diferentes calibres, el de 14G (2.1 mm de sección) es el más utilizado, debido a que es el que ofrece un mejor rendimiento diagnóstico en comparación con calibres inferiores (18G y 16G). El uso de agujas de mayor calibre (12G y 11G), no aporta resultados significativamente superiores, aunque puede ser útil en situaciones especiales.

Aunque hay disponibles dispositivos tanto de corte semiautomático como automático, en la mayor parte de las unidades de diagnóstico por imagen de la mama se prefieren los últimos.

La BAG permite obtener un diagnóstico histológico con un alto nivel de seguridad, con cifras de sensibilidad y especificidad superiores al 95 % en la mayoría de las series publicadas (Parker et al. 1993; Liberman L et al. 1998b; Bolívar AV et al. 2005; Crystal P et al. 2005; Sauer G et al. 2005; Schueller G et al. 2008; Youk JH et al. 2008). Además, a diferencia de la PAAF, esta técnica permite diferenciar entre el CDIS e infiltrante en la mayoría de los casos, y reduce sensiblemente los costes al facilitar la realización del tratamiento quirúrgico en un solo tiempo.

Aunque la sensibilidad de la BAG en el caso de biopsia de masas bajo control ecográfico es del 95%, disminuye hasta el 85% en el caso de grupos de microcalcificaciones cuando se utiliza la guía estereotáctica. Esta mayor frecuencia de falsos negativos es debida fundamentalmente a potenciales errores en la obtención de la muestra o a una **“infravaloración histológica”** de la lesión, es decir, un diagnóstico anatomopatológico de LPR que resulta carcinoma en la cirugía (Parker SH et al. 1993; Liberman L et al. 1994; Liberman L et al. 1995; Liberman L et al. 1998b; Fajardo LL et al. 2004; Margolin FR et al 2001; Smith DN et al. 2001; Mainiero MB et al. 2002).

La biopsia asistida por vacío (BAV) comienza a desarrollarse a mediados de los años 90 del siglo pasado y consiste en un dispositivo que utiliza la combinación de una cánula

unida a un sistema de aspiración asistido por vacío (Berg WA et al. 1997; Burbank F 1997). La principal ventaja de esta técnica es que permite adquirir muestras contiguas de tejido de mayor tamaño, gracias a la combinación del efecto vacío que genera una potente bomba de aspiración, con el efecto de corte producido por un bisturí rotatorio que discurre en el interior de la cánula.

La cánula tiene labrada en su punta una ranura o cámara de extracción para la obtención de las muestras y cuenta con una cámara posterior para la recolección de las mismas. Los conductos de aspiración integrados en la cánula permiten la conexión a la fuente de aspiración. La presión negativa que se ejerce desde la cámara de extracción atrae la lesión a la misma, de modo que el bisturí rotatorio va cortando muestras del tejido atraído. Las muestras se van obteniendo de forma secuencial, girando la cánula, y sin necesidad de sacarla de la mama, al contrario de como sucede en la BAG (figura 5).

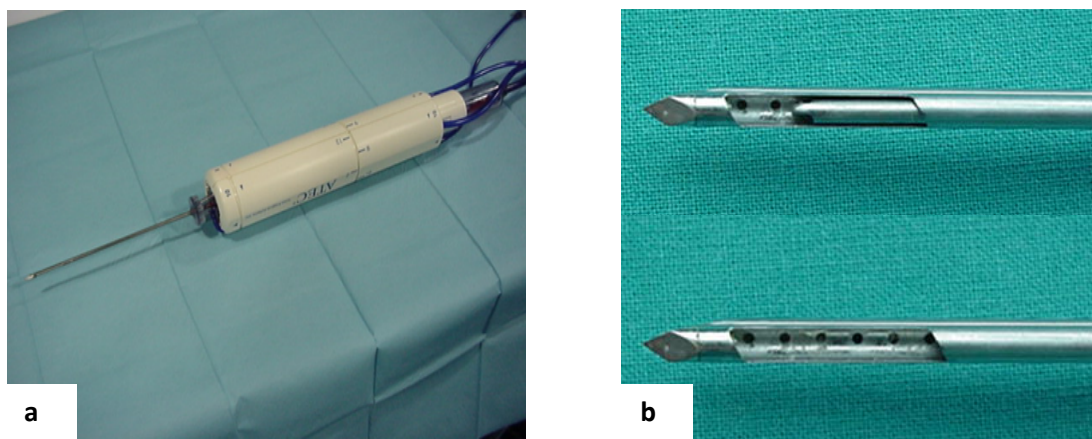


Figura 5. Cánula de BAV (a) y detalle de la cámara de extracción y el bisturí rotatorio que discurre en el interior de la cánula (b).

Desde un punto de vista técnico, los dispositivos pueden ser de dos tipos, en función de que el sistema de vacío sea externo o interno:

- en los **dispositivos con sistema de vacío externo**, el sistema de vacío está contenido en un módulo independiente del soporte de la cánula de biopsia, en el que también están los mandos principales para accionar el mecanismo de corte y aspiración. Son los más utilizados y desarrollados (figura 6).



Figura 6. Dispositivos de BAV con sistema de vacío externo

El más antiguo, y del que se dispone de mayor experiencia, es el Mammotome (Ethicon Endo-Surgery, Inc.). El primer modelo, diseñado para guía estereotáxica, se comercializó en 1995, apareciendo en años posteriores modelos compatibles para su uso con guía ecográfica, con mejoras que facilitan la inserción de la cánula y la recogida de muestras, con tres tipos de calibres (14G, 11G y 8G).

Años más tarde, aparecieron dos nuevos modelos en el mercado, ATEC (Automatic Tissue Extraction and Collection, Suros Inc.) y EnCor (Senorx Corporation), que cuentan con un nuevo diseño de la cánula de biopsia, con una luz única para vacío, la posibilidad de disponer de mayores calibres (12G, 10G, 9G y 7G), y un sistema de recogida de las muestras con un diseño diferente.

Las principales ventajas de este tipo de dispositivos de biopsia derivan de la creación de un sistema cerrado de vacío y recogida de muestras que posibilita la obtención de un número ilimitado de ellas, con una única inserción de la cánula de biopsia, así como la generación continua e ilimitada del efecto vacío que facilita la aspiración del hematoma producido, y la posibilidad de

introducción de anestesia local e inserción de marcadores en el lecho de biopsia a través de la cámara de la cánula.

- en los **dispositivos con sistema de vacío interno**, el sistema de vacío está integrado en el soporte de la cánula de biopsia, por lo que son sistemas más compactos y de menor coste que los anteriores. El más conocido y del que se dispone de mayor experiencia es el Vacora (C.R. Bard Inc.), que se introdujo en el mercado en el año 2002. A diferencia de los dispositivos con sistema de vacío externo, la potencia del efecto vacío es limitada y se aplica de forma discontinua en el momento en el que se aspira la lesión hacia la cámara de la cánula de biopsia, quedando la muestra contenida en ella, por lo que es necesario introducir y sacar la aguja cada vez que se adquiere una muestra, a través de un sistema coaxial.

La BAV puede realizarse utilizando como guía de biopsia tanto la ecografía, la ST o la RM. Su uso más extendido es con la **guía estereotáctica (BAV-ST)** para biopsia de lesiones mamarias sospechosas de malignidad que sean visibles preferente o solamente en mamografía. En su mayoría, estas lesiones son grupos de microcalcificaciones de las categorías BIRADS 4 y 5 (Meyer JE et al. 1997; Liberman L et al. 1998c), ya que la forma de manejo más aceptada para las lesiones del grupo BIRADS 3 es generalmente el seguimiento radiológico periódico. La BAV-ST también está indicada en los casos de distorsiones del parénquima, densidades asimétricas y ocasionalmente en algunos nódulos que no son visibles por ecografía (Heywang-Köbrunner SH et al. 1998; Kettritz U et al. 2004). La mayoría de estas lesiones -quizás con la excepción de los nódulos- requieren de la obtención de numerosas muestras para conseguir un diagnóstico de alta fiabilidad. En el caso de las microcalcificaciones, se aconseja disponer de un mínimo de 8-10, algunas de las cuales han de contener partículas de las mismas. Como norma general, la BAV no es necesaria para el diagnóstico de los nódulos, sean éstos visibles por ecografía o por mamografía, ya que la BAG es igualmente eficaz y más económica (Liberman et al. 1997). Sin embargo, en casos concretos puede ser de utilidad la BAV, al obtener más número de muestras y mayor volumen tisular.

La BAV-ST es altamente eficaz desde el punto de vista clínico y económico para la biopsia de grupos de microcalcificaciones sospechosas (BIRADS 4 y 5), ya que es en estos casos donde más biopsias quirúrgicas pueden evitarse (Lee CH et al. 1997; Liberman L et al. 2000b). Aunque la utilidad en lesiones BIRADS 5 es menor, ya que entre un 85% y 90% de ellas será necesaria la cirugía, la biopsia percutánea previa es útil al permitir que, en el caso de un diagnóstico de carcinoma, se pueda realizar una cirugía en un solo tiempo, con una pieza quirúrgica adecuada a la extensión de la lesión y con bordes libres de tumor, reduciendo de esta forma el número de segundas intervenciones para ampliación de los márgenes quirúrgicos (Liberman L et al. 1997b; Liberman L et al. 1998a; Philpotts LE et al. 1999; Cangiarella J et al. 2000).

En cuanto a las contraindicaciones para la realización de una BAV-ST, la mayoría son relativas y raramente llegan a impedir el procedimiento. Pacientes con obesidad extrema o problemas cardiovasculares graves, que impiden la postura en decúbito prono por tiempo prolongado, pueden llegar a hacer imposible la BAV-ST. Del mismo modo, puede ser también muy difícil de realizar el procedimiento en pacientes de edad muy avanzada. Las pacientes con acusada cifosis dorsal o serios trastornos cervicales presentan para esta técnica una dificultad que en ocasiones puede resultar insalvable. Las discrasias sanguíneas graves pueden ser motivo de contraindicación, pero la mayoría de las pacientes en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios son candidatas aptas para la BAV y no se suelen producir hemorragias graves.

La posibilidad que ofrece la **BAV guiada con ecografía (BAV-ECO)**, de obtención de muestras en mayor cantidad y calidad que una BAG, hace posible que se plantee tanto como una técnica diagnóstica como terapéutica de baja morbilidad, con resultados similares a la cirugía en la mayoría de sus indicaciones.

En relación a las indicaciones diagnósticas, la BAV-ECO puede emplearse en dos tipos de situaciones: como técnica de biopsia inicial en lesiones histológicamente de significado incierto, como son las distorsiones arquitecturales y las lesiones quísticas

complejas, o como técnica de biopsia de segunda línea tras una BAG con resultado histológico no congruente con la imagen radiológica (“discordancia radiopatológica”).

Respecto a las potenciales indicaciones terapéuticas, la BAV-ECO se puede utilizar fundamentalmente como técnica de exéresis percutánea de nódulos probablemente benignos (categoría BIRADS 3), generalmente de un tamaño no superior a 30 mm, de papilomas intraductales que causen una secreción patológica (Dennis MA et al 2000; Guenin MA 2001; Sperber F et al 2003; Alonso Bartolomé et al. 2004; Govindarajulu S et al 2006; Torres Tabanera M et al. 2008) y menos frecuentemente, como técnica de extirpación de fístulas lácteas y ginecomastias, y evacuación de abscesos (Iwuagwu OC et al. 2004; Kuba S et al 2009).

Sin embargo, la BAV, con cualquier tipo de guía de imagen, tampoco carece de falsos negativos, que pueden ser hasta del 3%, por lo que no se considera actualmente un procedimiento diagnóstico concluyente en ciertas situaciones, especialmente en las LPR, en las que no se puede descartar de manera definitiva la posibilidad de una infravaloración histológica (Philpotts LE et al. 2000; Reynolds HE et al. 2000; Apesteguía L et al. 2002; Liberman L et al. 2002; Pfarl G et al. 2002; Berg WA et al. 2004; Kettritz U et al. 2004; Jackman RJ et al. 2009). Existe una considerable controversia en la literatura en lo relativo al manejo más apropiado de estas lesiones, a causa de varios motivos: su relativa infrecuencia, la posibilidad de errores de muestreo al realizar la biopsia percutánea, las dificultades en su interpretación anatomopatológica, su potencial premaligno y la escasez de estudios prospectivos publicados.

Finalmente, la **biopsia escisional percutánea (BEP)** se introdujo a finales de los años 90 (D ´Angelo PC et al. 1997; Leibman AJ et al. 1999; Liberman L 1999), y está concebida para obtener una única muestra de gran tamaño, similar a la que se consigue en una biopsia quirúrgica, por lo que puede llegar a extirpar completamente lesiones de pequeño tamaño con márgenes suficientes.

Los dispositivos para BEP, sólo pueden utilizarse bajo guía estereotáctica y básicamente constan de una cánula de material plástico, de un diámetro de unos 22 mm, que incluye en su interior una cuchilla circular que consigue obtener un único cilindro de tejido de gran calibre, similar al de la cánula empleada.

Aunque se realiza también de forma ambulatoria y con anestesia local, no está exenta de una considerable morbilidad, pudiendo generar un defecto estético en la mama y potenciales complicaciones (hematoma e infección), lo que obliga a requerir la presencia de un cirujano durante su realización. Por todo ello, no se considera un procedimiento de biopsia percutánea, y actualmente se ha abandonado prácticamente su uso.

4. TIPOS DE LESIONES DE RIESGO Y SU APARIENCIA RADIOLÓGICA

El uso generalizado de la mamografía tiene como efecto colateral el incremento del número de biopsias con resultado de benignidad o LPR para cáncer de mama, al manifestarse éstas como hallazgos sospechosos difíciles de diferenciar de las lesiones malignas.

Las lesiones proliferativas de la mama son proliferaciones epiteliales ductales o lobulillares que se originan en la UTDL, y consisten básicamente en un aumento del número de capas de células epiteliales que la componen. Ésta proliferación epitelial puede ser leve, moderada o florida, en función del número de capas, y puede presentar incluso atipias, existiendo un aumento proporcional del riesgo relativo de desarrollo de cáncer de mama según el grado de la atipia. Por lo general se trata de lesiones clínicamente no palpables, y aunque con frecuencia el signo mamográfico de sospecha son grupos de microcalcificaciones (Rubin E et al. 1988; Bartow SA et al. 1990; Helvie MA et al. 1991; Mc Divitt RW et al. 1992; Vega A et al. 2000), en otras ocasiones pueden manifestarse como nódulos, asimetrías de densidad y distorsiones arquitecturales.

La importancia clínica de las LPR quedó ya confirmada en un amplio estudio realizado por Dupont y Page en el año 1985. Este estudio demostró que el diagnóstico de una lesión proliferativa con atipias supone un incremento en el riesgo relativo para cáncer de mama de 4 a 5 veces respecto a la población general, riesgo que se duplica en el caso de que existan además antecedentes familiares en primer grado de cáncer de mama (Dupont WD et al. 1985). Estudios posteriores han demostrado también que el diagnóstico de una lesión proliferativa sin atipias supone un incremento en el riesgo

relativo para el desarrollo de cáncer de mama de 1,3 a 1,9 respecto a la población general (London S et al. 1992; McDivitt S et al. 1992; Dupont W et al. 1993).

Aunque la incidencia estimada de las LPR está entre el 5% y 10% de todas las biopsias percutáneas, su diagnóstico supone un “dilema aristotélico” en cuanto a su posterior manejo (Javitt MC 2012), ya que existe la posibilidad de que, si no se realiza una escisión quirúrgica podemos estar ante un caso de “infravaloración de malignidad”, y si se realiza cirugía y no existe malignidad asociada, se puede generar un “sobretratamiento”, con un incremento asociado de la morbilidad, ansiedad de la paciente y costes innecesarios. Ni la “infravaloración” ni el “sobretratamiento” son deseables.

Las LPR se corresponden con las lesiones categoría B3 de la clasificación patológica utilizada por el NHSBPS (National Health Service Breast Cancer Screening Programme), y de uso recomendado por las “guías europeas para el control de calidad del cribado y el diagnóstico del cáncer de mama” (Perry N et al. 2006). Esta clasificación establece 5 categorías en función de los resultados de la biopsia percutánea y que corresponden a:

B1, a tejido mamario normal,

B2, a una lesión histológica benigna,

B3, a lesiones de un potencial maligno incierto,

B4, a una lesión histológica sospechosa de malignidad y

B5, a una lesión histológicamente maligna

La **categoría B3**, se subdivide en dos grupos, B3a y B3b:

- **Lesiones B3a:** son lesiones esencialmente benignas, pero con un potencial maligno incierto. Agrupa a :
 - cicatriz radial/lesión esclerosante compleja
 - lesiones papilares sin atipia
 - lesiones mucinosas tipo mucocoele
 - tumor filodes y lesiones fibroepiteliales con estroma celular

- **Lesiones B3b:** lesiones que además se asocian a un mayor riesgo de desarrollar cáncer, no sólo en la mama en la que se ha diagnosticado la LPR, sino también en la contralateral. Son lesiones que se consideran premalignas.
 - proliferaciones intraductales epiteliales atípicas, fundamentalmente la hiperplasia ductal atípica (HDA) y la atipia de epitelio plano (AEP)
 - Neoplasia lobulillar (NL): hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y carcinoma lobulillar in situ (CLIS)

La **cicatriz radial (CR)** es una lesión caracterizada histológicamente por un centro fibroelástico que contiene elementos glandulares del que irradian estructuras ductales y lobulillos adoptando una configuración estrellada (Rosen PP 1997b) (figura 7), y que clásicamente ha sido incluso considerada como una lesión precursora del carcinoma ductal infiltrante (Fisher ER et al. 1979; Linell F et al. 1980).

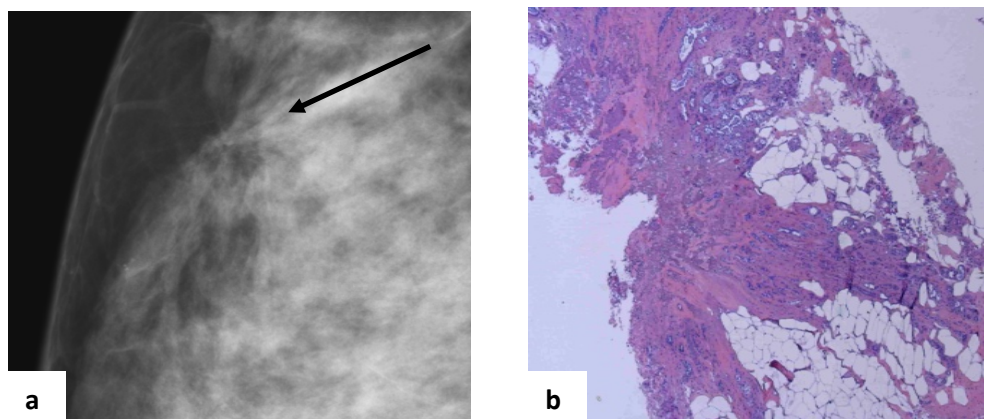


Figura 7. Imagen de mamografía de una distorsión por una CR (a) y microfotografía histológica (b).

Esta lesión fue descrita por Semb en 1928, y desde entonces ha recibido diferentes nombres (“lesión esclerosante radial”, “mastopatía indurativa”, “lesión esclerosante no encapsulada”, “proliferación papilar esclerosante”), hasta que se introdujo el término “cicatriz radial” (Hamperl H 1975). El concepto de “lesión esclerosante

compleja” se debe utilizar para describir aquellas lesiones que, presentando las mismas características histológicas, tengan un tamaño superior a los 10 mm. Sin embargo, en la práctica se suele usar el término cicatriz radial para todas ellas (Page D et al. 1987).

La CR es frecuentemente un hallazgo incidental, al tratarse de una lesión microscópica que no tiene representación en las técnicas de imagen (Wellings SR et al. 1984; Nielsen M et al. 1985). Sin embargo, la CR que es visible en la mamografía, típicamente se presenta como una distorsión de la arquitectura con unas espículas largas y un centro radioluciente (figura 7)(Alleva DQ et al.1999).

Su incidencia estimada es de 0.6 - 0.9 casos por cada 1000 mujeres sometidas a una mamografía de cribado, y representa menos del 2 % de las biopsias percutáneas por lesión no palpable sospechosa de cáncer de mama (Burnett SJ et al.1995; Cawson JN et al. 2003; Linda A et al. 2010; Bianchi S et al. 2012b). Las mujeres con una CR tienen riesgo de desarrollar cáncer de mama dos veces superior al de la población general, aumentando hasta 6 veces en los casos en los que la CR se asocia a HDA (Jacobs TW et al. 1999).

Entre un 20% y 30% de los casos la CR puede tener, sobre todo en la periferia de las lesión, focos de HDA, CDIS o incluso infiltrante, por lo que clásicamente la mayoría de los autores han recomendado la extirpación quirúrgica tras su diagnóstico en cualquier tipo de biopsia percutánea (Sloane JP et al. 1993; Vega A et al. 1993; Frouge C et al. 1995; Douglas-Jones AG et al. 1997; Mokbel K et al. 1999). Sin embargo, algunas publicaciones recientes han mostrado un buen rendimiento de la BAV en ésta entidad, con tasas de infravaloración que oscilan entre el 0% y el 5% para los casos de CR sin atipia asociada, lo que sugiere la posibilidad de que la BAV pueda ser una alternativa a la cirugía (Brenner et al. 2006; Resetkova et al. 2008; Linda et la. 2010; Conlon et al. 2015).

El **papiloma intraductal (PI)** es una lesión caracterizada por una proliferación epitelial benigna dentro de un conducto mamario, compuesta por un tallo fibrovascular recubierto por dos capas celulares, una basal de células mioepiteliales y otra más externa de epitelio columnar o cuboidal (figura 8). En ocasiones, los PI pueden

presentar focos de HDA asociados, en cuyo caso se denominan **papilomas con atipias** o **papilomas “atípicos” (PA)**.

La mayoría de casos son **papilomas benignos (PB)** solitarios, y se localizan en la región subareolar de la mama. No suelen ser visibles en la mamografía y cuando se manifiestan clínicamente, lo hacen como una masa palpable o una secreción patológica por el pezón, habitualmente unilateral, por un solo orificio y espontánea. El manejo de la secreción mamaria ha sido y es un tema controvertido. Hay cirujanos que realizan la extirpación ciega del tejido retroareolar con el fin de incluir el conducto secretor, sin un estudio previo por métodos de imagen. Esta técnica no garantiza en absoluto la extirpación de la posible lesión intraductal y dificulta además, por falta de localización previa de la lesión, la valoración histológica de la pieza quirúrgica. La realización de una galactografía antes de la toma de decisiones quirúrgicas, aporta información muy valiosa en cuanto a la existencia de una lesión intraductal, y su localización exacta (figura 8). Al mismo tiempo, las imágenes de la galactografía sirven de guía para su posible localización en la ecografía y su posterior extirpación mediante la utilización de un sistema de BAV. Si no es posible la extirpación con esta técnica, la galactografía será muy útil como método de guía para la localización preoperatoria y conseguir una correcta y limitada resección quirúrgica mediante la colocación de “arpón” o una guía intraductal (Vega A et al. 1997).

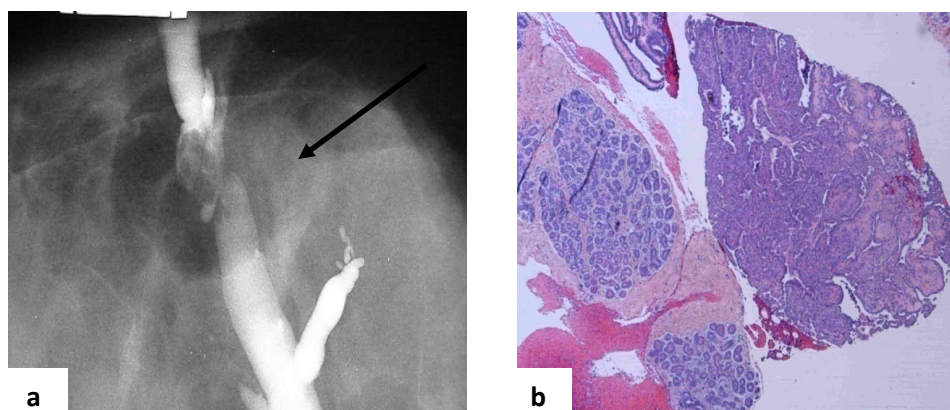


Figura 8. Galactografía de un PI (a) y microfotografía histológica (b).

En contraposición con los PI solitarios, los PI múltiples suelen ser de localización periférica y en la mayoría de los casos son asintomáticos. En la mamografía se pueden manifestar como nódulos, grupos de microcalcificaciones o asimetrías de densidad.

Aproximadamente un 5 % de las biopsias percutáneas realizadas por nódulo mamario arroja como resultado el diagnóstico de un PI (Rosen EL et al. 2002). En numerosos estudios se ha demostrado que la presencia de PI se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama de 1,5-2 veces superior al de la población general, y que éste riesgo se duplica en el caso de los PI múltiples (Cancer Committee of the College of American Pathologists 1986; Rosen PP 1997c; Yang WT 1997). Aunque algunas series recientemente publicadas, en relación con el rendimiento diagnóstico de la BAV en el PB, no reportan ningún caso de infravaloración histológica, en otras esta tasa oscila entre el 1,5% y el 18% (Dennis MA et al. 2000; Guenin MA et al. 2001; Govindarajulu S et al. 2006; Bonaventure T et al. 2007; Carder PJ et al. 2008; Kim MJ et al. 2008; Torres-Tabanera M et al. 2008; Zografos GC et al. 2008b; Maxwell AJ 2009; Chang JM et al. 2011; Kim MJ et al. 2011; Youk JH et al. 2011b; Ko KH et al. 2012; Kibil W et al. 2013; Mosier AD et al. 2013; Yi W et al. 2013; Glenn ME et al. 2014; Wyss P et al. 2014; Hawley JR et al. 2015; Yamaguchi R et al. 2015). Por ello, existe considerable controversia sobre si la opción más adecuada de manejo de las pacientes con resultado de PB en una BAV debe de ser la biopsia quirúrgica o el seguimiento radiológico.

En cuanto al PA, hay unanimidad en la necesidad de realizar escisión quirúrgica tras su diagnóstico en una biopsia percutánea, independientemente de si es una BAG o una BAV, dada la elevada posibilidad de una infravaloración histológica, con cifras de hasta el 58% para la BAG y el 35% para la BAV (Ko ES et al. 2007; Zografos GC et al. 2008b; Bode MK et al. 2009; Chang JM et al. 2011; Youk et al. 2011b; Kibil W et al. 2013; Yamaguchi R et al. 2015).

Las **lesiones mucinosas tipo mucocèle** fueron descritas inicialmente por Rosen en 1986, y son formaciones quísticas tapizadas por un epitelio cúbico que contienen moco, que infiltra el estroma circundante de forma secundaria a su rotura, con escaso o nulo componente inflamatorio (Rosen PP 1986) (figura 9). Pueden asociar otro tipo

de lesiones proliferativas con atipia, como la HDA y la AEP, e incluso CDIS e infiltrante de tipo mucinoso.

Radiológicamente su forma más frecuente de manifestación son microcalcificaciones (figura 9), y en menor frecuencia, masas con o sin microcalcificaciones asociadas (Glazebrook K et al. 2003; Liebman AJ et al. 2006). Son lesiones muy infrecuentes, representando aproximadamente el 0,25 % del total de biopsias percutáneas (Jaffer S et al. 2011).

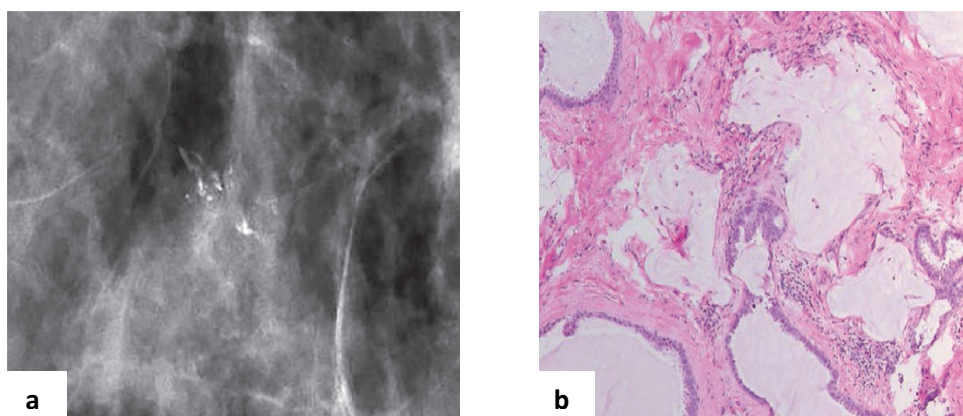


Figura 9. Imagen de mamografía de un grupo de microcalcificaciones por una lesión tipo mucocela (a) y microfotografía histológica (b). Tomado de Ha D. et al (2015).

En el caso de las lesiones tipo mucocela, las pocas publicaciones que hacen referencia al rendimiento diagnóstico de la BAV no describen ningún caso de infravaloración si no existen atipias asociadas. Sin embargo, en el caso de que existan, ésta tasa puede alcanzar el 7% (Begum SM et al. 2009; Ouldamer L et al. 2010), por lo que en estos casos se recomienda la extirpación quirúrgica tras su diagnóstico en la BAV.

El **tumor filodes** es una lesión fibroepitelial poco frecuente, que representa aproximadamente el 1% de los todos los tumores de la mama (Buchanan EB 1995). Se caracteriza por tener un estroma hiper celular, que al crecer y comprimir los conductos mamarios genera espacios quísticos distorsionados (figura 10). El tumor filodes puede ser benigno, lo que sucede en aproximadamente el 70% de los casos. Sin embargo, existen formas “borderline” o malignas, en función del crecimiento y celularidad

estromal, grado de necrosis tumoral, atipia celular y número de mitosis por campo. Su etiología y relación con el fibroadenoma no está clara, pues hay autores que mantienen que se origina de él, mientras que otros sostienen que se trata de una lesión totalmente diferente al fibroadenoma (Trebes N et al. 1951; Noguchi S et al. 1995).

En la mamografía se manifiestan como masas de crecimiento rápido, de bordes definidos y alta densidad, sin calcificaciones, y en ecografía, aunque pueden tener una ecoestructura heterogénea con áreas quísticas, muchas veces son indistinguibles de un fibroadenoma (figura 10). Se recomienda como tratamiento de elección su extirpación quirúrgica, con aproximadamente un centímetro de margen de tejido sano alrededor, pues de lo contrario la tasa de recidiva puede ser de entre el 8% y 40%. En este tipo de tumor, pueden existir metástasis a distancia entre el 1% y el 21% de los casos (Deeming G et al. 2003; Guerrero MA 2003; Joshi SC et al. 2003).

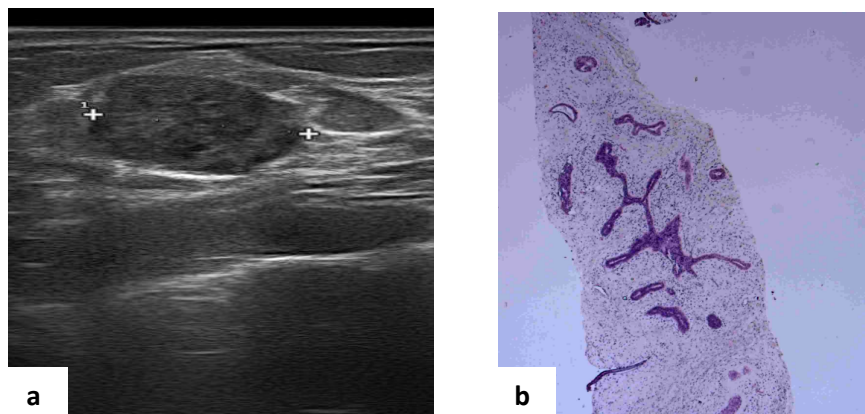


Figura 10. Imagen de ecografía de un tumor filodes benigno (a) y microfotografía histológica (b).

El uso de la BAV en el caso de un tumor filodes se limita a aquellas situaciones en las que una BAG no llega a discriminar si la lesión biopsiada se corresponde con un tumor filodes benigno o un fibroadenoma. En ésta situación, existen dos alternativas, realizar una biopsia quirúrgica o bien una extirpación mediante BAV, de forma que si finalmente la lesión resulta un fibroadenoma se habrá evitado la cirugía, y si es un tumor filodes benigno, se podrá decidir entre una exéresis quirúrgica del lecho de la

BAV o el seguimiento, como proponen algunos autores (Park HL et al. 2012). Actualmente, no existen suficientes estudios que avalen cual es la opción más adecuada.

La **hiperplasia ductal atípica (HDA)** es una lesión caracterizada por una proliferación intraductal de células epiteliales cuyas diferencias respecto al CDIS se basan en criterios cualitativos y cuantitativos. Histológicamente, la HDA presenta algunas de las características citológicas propias del CDIS de bajo grado, pero sin sus características arquitecturales, o bien muestra las características citológicas y arquitecturales propias del CDIS de bajo grado, pero en una extensión no superior a los 2 mm o a 2 espacios ductales separados (figura 11)(Page DL et al 1985; Page DL et al. 1992; Tavassoli FA et al. 1990; Tavassoli FA 1992).

Radiológicamente, se suele expresar como un grupo de microcalcificaciones sospechosas (categorías BIRADS 4 y 5) en una mamografía (figura 11), de las cuales aproximadamente de un 5% al 10% de los casos se corresponden con el diagnóstico de HDA. Las mujeres con HDA tienen un riesgo para desarrollar cáncer de mama 4 a 5 veces superior al de la población general, riesgo que se duplica en el caso de que existan además antecedentes familiares en primer grado de cáncer de mama (Dupont WD et al. 1985).

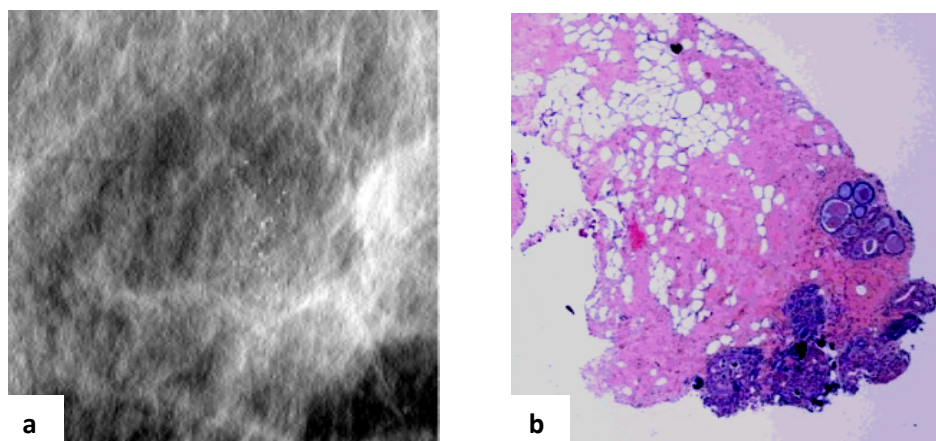


Figura 11. Imagen de mamografía de un grupo de microcalcificaciones por HDA (a) y microfotografía histológica (b).

Las tasas de infravaloración histológica de cáncer de mama tras una biopsia con sistema BAV con resultado de HDA oscila entre el 4% y 33% (Lieberman L et al. 1998c; Adrales G et al. 2000; Darling ML et al. 2000; Philpotts LE et al. 2000; Gal-Gombos EC et al. 2002; Jackman RJ et al. 2002; Lieberman L et al. 2000a; Sneige N et al. 2003; Winchester DJ et al. 2003; Bedei L et al. 2006; Travade A et al. 2006; Sohn V et al. 2007a; Forgeard C et al. 2008; Teng-Swan Ho J et al. 2008; Wagoner MJ et al. 2009; Kohr JR et al. 2010; Penco S et al. 2010; Ancona A et al. 2011; Deshaies et al. 2011; Nguyen et al. 2011; Villa et al. 2011; Dominici et al. 2012; Caplain A et al. 2014; Youn I et al. 2014), por lo que hay acuerdo en la mayoría de los autores en que se debe recomendar una biopsia quirúrgica para descartar la existencia de carcinoma en el lecho de biopsia. Sin embargo, hay estudios que sugieren que pueden existir subgrupos de mujeres con factores relacionados con bajo riesgo de infravaloración, en función sobre todo del número de focos de HDA en las muestras extraídas, el tamaño de la lesión y la extirpación completa o no de las microcalcificaciones (Ely KA et al. 2001; Sneige N et al. 2003; Forgeard C et al. 2008; Ko E et al. 2008; Chae BJ et al. 2009; Wagoner MJ et al. 2009).

La **atipia de epitelio plano (AEP)** es una proliferación intraductal caracterizada por un agrandamiento de las UTDs a expensas de una sustitución de la células epiteliales por una o varias capas de células de morfología cuboidal o columnar que muestran un bajo grado de atipia citológica sin presencia de atipia arquitectural asociada (Schnitt SJ 2004). Con frecuencia, estas células presentan secreciones apicales (“apical snouts”), que suelen calcificarse (figura 12). Se diferencia de la HDA en que ésta última muestra una atipia citológica de alto grado y del CDIS de bajo grado, en que éste presenta atipia arquitectural asociada a la atipia citológica. Sin embargo, existen publicaciones que sugieren que la AEP podría considerarse como la lesión precursora más precoz del CDIS (Simpson PT et al. 2005), y otras que mantienen que el diagnóstico histológico de AEP coexiste con frecuencia con la NL, el CDIS de bajo grado y el carcinoma tubular infiltrante (“triada de Rosen”) (Rosen PP 1999; Abdel-Fatah TM et al. 2007). Además, las mujeres diagnosticadas de AEP tienen un riesgo para desarrollar un cáncer de

mama de 1,5 a 2 veces superior al de la población general (Martel et al. 2007; Aroner et al. 2010).

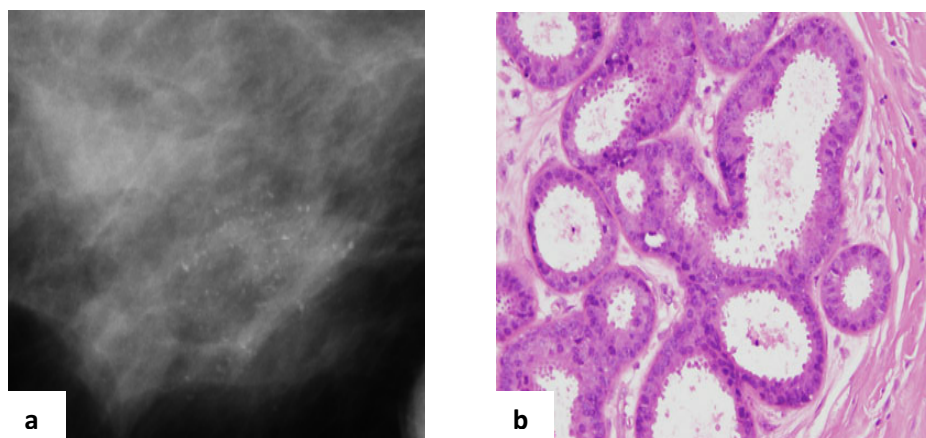


Figura 12. Imagen de mamografía de un grupo de microcalcificaciones por AEP (a) y microfotografía histológica (b).

En el pasado, la AEP recibió diferentes nombres incluyendo el de “carcinoma clinging monomorfo”, la “alteración columnar con secreciones y “apical snouts”” (CAPPS), los “cambios columnares con atipia” y “los lóbulos quísticos atípicos”. Sin embargo, en el año 2003, la OMS introdujo el término de “Atipia Epitelial Plana”, que sustituyó a toda la terminología referida anteriormente, y que pasó a englobarse dentro del grupo de las “neoplasias intraepiteliales ductales” (DIN) (Tavassoli F et al. 2003).

El diagnóstico habitual suele realizarse tras la biopsia de un grupo de microcalcificaciones de tipo amorfo o pleomórficas finas (categorías BIRADS 4 y 5) detectadas en una mamografía (figura 12), lo que sucede entre un 4% y 10% de estas ocasiones (Pandey S et al. 2007).

Las tasas de infravaloración histológica de cáncer de mama tras una biopsia con sistema BAV con resultado de AEP son muy variables, oscilando entre el 0% y 20%, cifras sensiblemente inferiores a las de la HDA (David N et al. 2006; Ingegnoli et al. 2009; Piubello Q et al. 2009; Senetta R et al. 2009; Lavoué et al. 2010; Noël JC et al. 2010; De Mascarel I et al. 2011; Peres et al. 2011; Solorzano S et al. 2011; Bianchi S et al. 2012a; Uzoaru I et al. 2012; Becker AK et al. 2013; Ceugnart et al. 2013; Villa A et al. 2013; Dialani V et al. 2014). La existencia de varias series publicadas con ningún caso

de infravaloración, hace que algunos autores planteen el seguimiento radiológico como una opción válida de manejo de estas pacientes (Piubello Q et al. 2009; Senetta R et al. 2009; Noël JC et al. 2010). Sin embargo, actualmente hay controversia en cual debe de ser la conducta más adecuada.

La **neoplasia lobulillar (NL)** agrupa a dos entidades histológicas, la **hiperplasia lobulillar atípica (HLA)** y el **carcinoma lobulillar in situ (CLIS)**, que se caracterizan por una proliferación de células pequeñas y monomórficas que en el caso de la HLA afecta a unos pocos acinos de la UTDL y en el CLIS llega a rellenar y distender al menos el 50% de ellos (figura 13) (Page DL 1985).

Éstas lesiones histológicas fueron descritas por primera vez en la década de los 40 del siglo pasado (Foote FW et al. 1941) y varios años más tarde se introdujo el término de NL, que agrupa el espectro de cambios proliferativos de la HLA y el CLIS (Haagensen CD et al. 1978).

La NL clásica se ha considerado en la mayoría de los casos un hallazgo incidental, sin correlación con una imagen radiológica (Beute BJ et al. 1991; Rosen PP 1997a; Philpotts LE et al. 2000). Sin embargo, series más recientes han demostrado que en algunos casos la NL clásica puede tener representación en la mamografía como microcalcificaciones de carácter sospechoso (figura 13) (Berg WA et al. 2001; Middleton LP et al. 2003; Arpino G et al. 2004; Elsheikh TM et al. 2005; Mercado CL et al. 2006; Londero V et al. 2008). Otros estudios también han descrito su asociación con masas y distorsiones arquitecturales (Liberman L 2000 et al.; Stein LF et al. 2005; Mahoney MC et al. 2006).

Existe una variante del CLIS, el llamado “CLIS pleomórfico” que es un subtipo más agresivo, en el que la población celular muestra un marcado pleomorfismo y que, con más frecuencia que la forma clásica, se asocia a microcalcificaciones y necrosis central, lo que a veces dificulta su diferenciación del CDIS de alto grado (Georgian-Smith D et al. 2001; Sneige N et al. 2002).

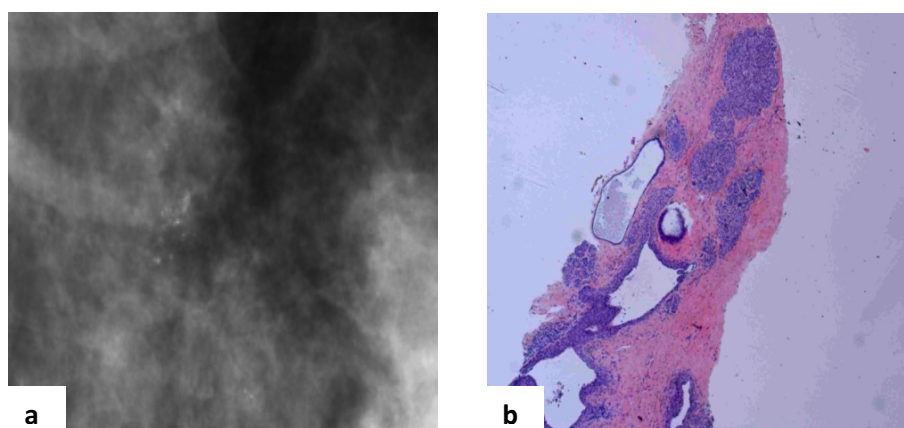


Figura 13. Imagen de mamografía de un grupo de microcalcificaciones por CLIS (a) y microfotografía histológica (b).

La NL clásica no se considera un precursor directo de cáncer, pero su diagnóstico supone un incremento del riesgo relativo para su desarrollo de 4 a 5 veces respecto a la población general en el caso de la HLA, y de 8 a 10 veces en el CLIS, siendo además éste riesgo igual para ambas mamas (Chuba PJ et al. 2005; Elsheikh TM et al. 2005).

Su incidencia oscila entre el 0.02% y el 3.3% de las biopsias percutáneas (Philpotts LE et al. 2000; Esserman LE et al. 2007), y se considera que la afectación mamaria es multicéntrica y bilateral (Chuba PJ et al. 2005; Page DL et al. 2005; Sohn VY et al. 2008; Mulheron B et al. 2009).

Las tasas de infravaloración histológica de cáncer de mama tras una biopsia con sistema BAV con resultado de NL oscilan entre el 0% y el 33% (Brem et al. 2008; Londero V et al. 2008; Nagi et al. 2008; Zografos G et al. 2008; Mulheron B et al. 2009; Penco et al. 2010; Destounis SV et al. 2012; Ibrahim N et al. 2012; Niell B et al. 2012; Sha-Khan MG et al. 2012; Bianchi S et al. 2013; Chaudhary S et al. 2013; Murray MP et al. 2013; Meroni S et al. 2014; Parkin CKE et al. 2014), recomendando la mayoría de autores una biopsia quirúrgica para descartar la existencia de carcinoma. Sin embargo, al igual que sucede con la HDA, se ha sugerido la posibilidad de que existan factores relacionados con un bajo riesgo de infravaloración, que permitan diferenciar subgrupos de pacientes que pudieran ser susceptibles de seguimiento radiológico en lugar de cirugía (Lieberman L et al. 1999; Hwang H et al. 2008; Menon S et al. 2008; Nagi CS et al. 2008).

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La técnica de BAV (tanto BAV-ST como BAV-ECO) es actualmente el procedimiento de biopsia percutánea que permite adquirir una mayor cantidad y calidad de muestras para estudio histológico en patología mamaria, lo que resulta en un aumento del rendimiento diagnóstico en comparación con la BAG.

Considerando que las lesiones mamarias denominadas como “probablemente benignas” son aquellas pertenecientes a la categoría 3 de la clasificación BIRADS, cuyo valor predictivo para carcinoma inferior al 2%, permite manejarlas mediante seguimiento radiológico, en lugar de biopsia quirúrgica, la hipótesis inicial de este trabajo fue que si las tasas de infravaloración histológica de la BAV demuestran ser semejantes a este porcentaje en alguna de las LPR, podría considerarse a esta técnica una alternativa real a la biopsia quirúrgica.

Por tanto, los objetivos de éste estudio fueron:

1. Realizar una valoración retrospectiva del rendimiento diagnóstico de la técnica de BAV en las LPR en nuestro hospital, validado mediante confirmación quirúrgica o seguimiento mamográfico o ecográfico no inferior a dos años.
2. Determinar los factores que en estas lesiones pueden ser considerados determinantes para que la BAV pueda ser una alternativa a la cirugía.
3. Realizar una propuesta de manejo clínico de estas lesiones a partir de las conclusiones de este estudio y de las derivadas de la revisión bibliográfica existente.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. BASE DE DATOS DE PACIENTES. POBLACIÓN Y PERÍODO DE ESTUDIO

La Unidad de Diagnóstico por Imagen de la Mama se creó en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) en el año 1986. Cuatro años más tarde, se comenzaron a realizar los primeros procedimientos de BAG en lesiones no palpables detectadas por mamografía, utilizando un sistema de guía estereotáctica acoplable al mamógrafo analógico. En 1997 se introdujo la ecografía como sistema de guía para la realización de BAG y tres años más tarde, se adquirió un sistema de BAV para realizar este procedimiento con el mismo tipo de guía. Finalmente, en el año 2003 se adquirió una mesa de ST digital para realizar este tipo de procedimientos.

Durante todo este tiempo, todos los casos de pacientes sometidas a cualquier tipo de procedimiento de punción mamaria (tanto PAAF como BAG o BAV) se recogieron en una base de datos en formato Microsoft Office Access, en la que se consideró un conjunto de variables relacionadas con los datos de filiación de las pacientes, motivo de la exploración, semiología de la imagen, tipo de procedimiento de biopsia e información de los resultados de histología, incluida la de la cirugía en el caso de que la hubiera.

Nuestro hospital es el único de la Comunidad Autónoma que cuenta con sistemas de BAV, por lo que las pacientes procedentes tanto del Hospital Sierrallana de Torrelavega, como del Hospital de Laredo, que precisen de éste tipo de procedimiento, son derivadas a nuestra Unidad para su realización. Además, nuestro centro recibe también pacientes de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, fundamentalmente de las provincias de Palencia y Soria, que precisan de éste tipo de biopsia, en la mayoría de los casos con guía estereotáctica. Así mismo, al ser el HUMV el hospital de referencia de más del 50% de las mujeres que participan en el PDPCM de Cantabria, un número importante de las pacientes que componen la población de este estudio, proceden del mismo.

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Para la realización del presente estudio se seleccionaron todas las pacientes a las que se realizó un procedimiento de BAV en el período comprendido entre enero de 1997 y diciembre de 2010, y cuyo resultado histológico estuviera codificado en la base de datos para al menos una de las LPR.

No se incluyeron las pacientes con diagnóstico de tumor filodes por no tratarse de una lesión de naturaleza proliferativa, al originarse en el estroma periductal y no en el epitelio de revestimiento de las UDL.

Durante el período de estudio, se realizaron 5.989 procedimientos de biopsia percutánea en nuestra Unidad. De ellos, 3.809 se realizaron con BAG y 2.180 con BAV, tanto con BAV-ST (n= 1.212) como BAV-ECO (n= 968). En 423 casos (7%) se obtuvo como diagnóstico principal una de las LPR incluidas en el estudio, o una combinación de las mismas. Únicamente, se incluyeron las 307 procedimientos de BAV en 296 pacientes que tuvieron una confirmación quirúrgica posterior o, en caso contrario, un seguimiento de al menos dos años con técnicas de imagen (mamografía y/o ecografía). De estos 307 procedimientos de BAV en 296 pacientes, fueron excluidas 11 pacientes con 11 BAV con resultado de HDA (3 casos), CLIS (3 casos), PI (3 casos), CR (1 caso) y HLA (1 caso), por no disponer finalmente de la confirmación quirúrgica o de un seguimiento de al menos dos años. Se excluyeron también los 2 únicos casos de BAV, en 2 pacientes, con diagnóstico de lesión mucinosa tipo mucocoele, por ser un escaso número para extraer conclusiones de manejo clínico.

Por tanto, las 294 BAV en 283 pacientes restantes son las que forman el grupo de estudio, que se compone de 88 casos de HDA en 84 pacientes, 45 casos de AEP en 45 pacientes y 52 casos de NL en 51 pacientes, 31 casos de CR en 31 pacientes y 78 casos de PI en 72 pacientes.

3. EQUIPAMIENTO DE IMAGEN

3.1 MAMOGRAFÍA

Durante el período de estudio, el HUMV dispuso de tres equipos de mamografía diferentes. Desde 1997 a 2005 existieron dos equipos de mamografía convencional, el modelo Senix 500T de GE-CGR (General Electric - Compagnie Générale de Radiologie) y el Senographe 800T de GE (General Electric) (figura 14).



Figura 14. Modelos de mamógrafo utilizados durante el período de estudio: 800T (a) y 2000D(b).

Ambos equipos disponían de un tubo con doble foco de 0,3 y 0,1 mm, con ánodo de molibdeno. Las mamografías se realizaron utilizando un chasis con conjunto película-pantalla específico para mamografía. Para el revelado de las películas se utilizó una reveladora automática de tiempo extendido específica para mamografía (Kodak tipo M35 X-OMAT).

A partir de marzo de 2005, se empleó un equipo de mamografía digital GE Digital Senographe 2000D con detector de silicio (figura 14). Las proyecciones mamográficas se realizaron con la misma técnica y se utilizaron estaciones de trabajo específicas de alta definición para la lectura de mamografía, tras el almacenamiento previo de las imágenes en un sistema PACS.

En el PDPCM de Cantabria se empleó únicamente un equipo de mamografía convencional desde 1997 hasta 2004 (en una unidad móvil de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) equipada con un modelo Senix 500T de GE-CGR). A partir del año 2005, se utilizaron dos modalidades de mamografía digital: un modelo digital directo, de similares características al instalado en el hospital ese mismo año (Senographe 2000D de GE) en la unidad fija, y un equipo digital indirecto tipo CR (FUJI) en la unidad móvil.

En todas las pacientes mayores de 35 años derivadas a nuestra Unidad para realizar un estudio de cribado o de diagnóstico por presentar algún tipo de sintomatología mamaria, se realizó una mamografía completa, consistente en dos proyecciones de cada mama (oblicua medio lateral y craneocaudal). En todas aquellas mamografías en las que se detectaron microcalcificaciones sospechosas, y en aquellos casos de nódulos, distorsiones arquitecturales o asimetrías de densidad en los que se consideró preciso, se realizó también un estudio con proyecciones mamográficas magnificadas con foco de 0,1 mm en dos posiciones ortogonales, lateral pura y craneocaudal, sobre el área de interés.

En las pacientes de una edad inferior a los 35 años, por norma general no se realizó mamografía, salvo en casos seleccionados y a criterio del radiólogo. Tampoco se realizó mamografía en nuestra Unidad a aquellas pacientes derivadas desde otros centros y que aportaron un estudio de mamografía completo con calidad adecuada.

3.2 ECOGRAFÍA

Durante el período de estudio nuestra Unidad dispuso de tres modelos de ecógrafos diferentes. Desde 1997 a 2005 se empleó un modelo Siemens Sonoline Prima, que disponía de una sonda lineal de 5 MHz. Desde 2005, se utilizaron un Esaote Technos MPX con una sonda lineal multifrecuencia de 7-12.5 MHz, y un Esaote MyLab70, adquirido en 2008, con una sonda lineal multifrecuencia de 7.5-12.5 MHz (figura 15).

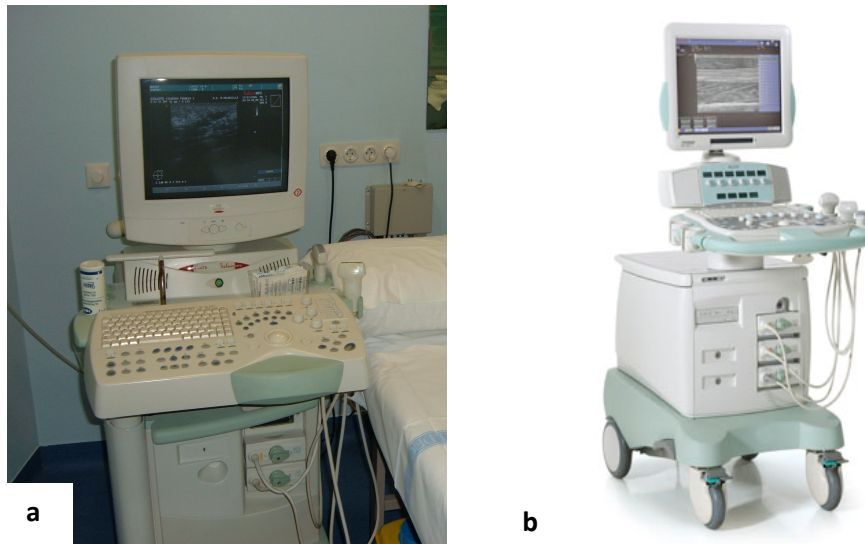


Figura 15. Modelos de ecógrafos utilizados durante el período de estudio: Esaote Technos MPX (a) y Esaote MyLab70 (b).

Se realizó ecografía como técnica de imagen complementaria a la mamografía, a todas aquellas pacientes en las que el estudio mamográfico mostró un nódulo, distorsión arquitectural o asimetría, y en las mayores de 40 años que acudieron por presentar una secreción patológica por el pezón, generalmente tras la realización de una galactografía.

Se empleó la ecografía como técnica de imagen inicial en todas las pacientes menores de 35 años derivadas para realizar un estudio por algún tipo de sintomatología mamaria.

En la mayor parte de las pacientes se realizó una ecografía dirigida de mama, con barrido selectivo sobre la zona de interés, a partir de la información de la mamografía o la galactografía. En el caso de lesiones palpables, la exploración con ultrasonidos se realizó guiándose por la palpación.

3.3 GALACTOGRAFÍA

Se realizó una galactografía a todas las pacientes con una secreción patológica unilateral, unipórica y espontánea, en las que se consiguió identificar el orificio secretor. Ésta técnica consistió en la realización de proyecciones mamográficas ortogonales tras la introducción de una pequeña cantidad de contraste iodado en el

conducto secretor a través de un fino catéter. Antes de la introducción del contraste, fue imprescindible la realización de una mamografía, ya que la existencia de imágenes sutiles de microcalcificaciones intraductales podría quedar enmascarada por el contraste.

Antes de comenzar el procedimiento se precisó realizar una expresión suave del complejo areola-pezón para conseguir identificar el conducto patológico (figura 16). Una vez confirmada la existencia de la secreción, se procedió a realizar una anestesia mediante el uso de lidocaína en spray sobre el complejo areola-pezón. En caso de persistencia de molestias o dolor, se realizó una inyección subcutánea de una pequeña cantidad de lidocaína al 2% en la base de la areola, en el mismo punto horario del conducto patológico, lo que logró en todos los casos una anestesia muy efectiva durante toda la exploración.

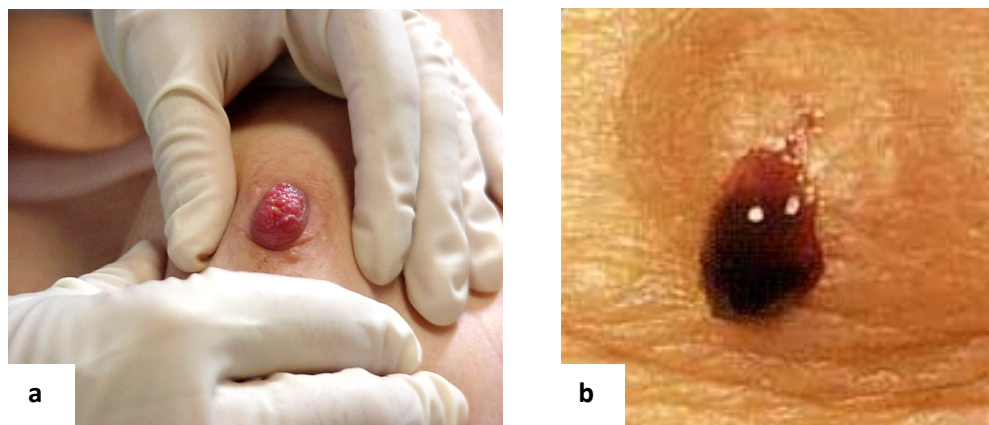


Figura 16 . Expresión del pezón (a) que permitió detectar el orificio por el que drenó una secreción hemática patológica (b).

A continuación, se procedió a la cateterización del conducto secretor. Para ello, se introdujo una aguja de Jabczenski, lo que no resultó ser dificultoso al estar frecuentemente dilatado en los casos de patología intraductal. Una vez cateterizado el ductus, se introdujo lentamente una pequeña cantidad de contraste iodado, aproximadamente 0,5 cc a 2 cc, hasta que la paciente notó las primeras molestias a causa del llenado del conducto (figura 17).

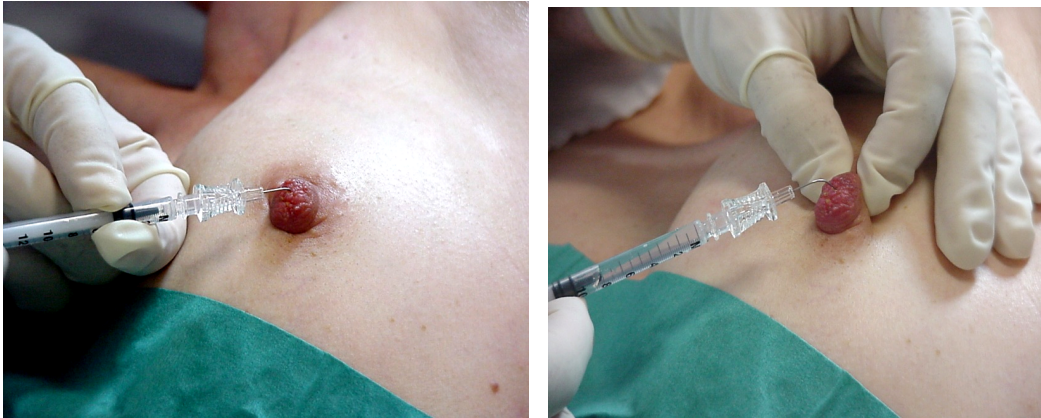


Figura 17. Cateterización del conducto secretor en una galactografía

A continuación, se pinzó el pezón suavemente para evitar en la medida de lo posible la salida del contraste ya introducido, lo que pudiera producirse al ejercer la compresión para realizar las proyecciones mamográficas ortogonales lateral y craneocaudal, con magnificación (figura 18).

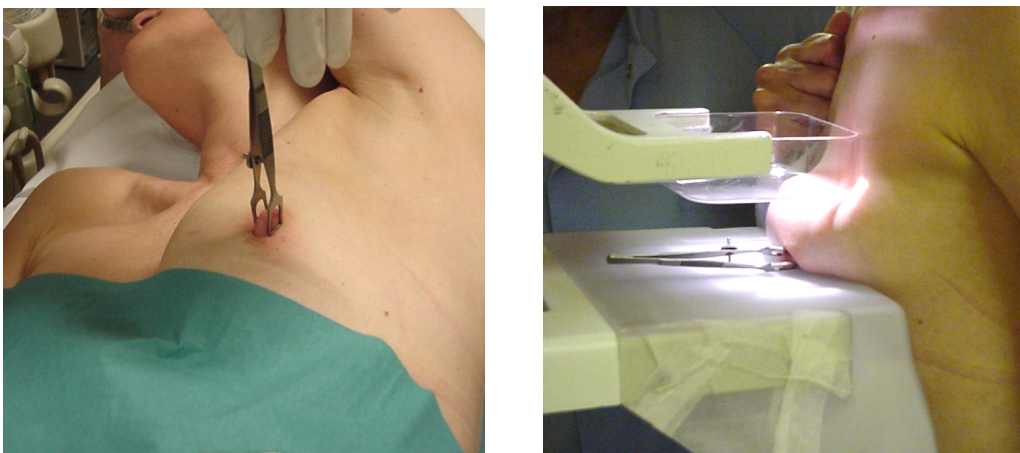


Figura 18. Pinza de tracción en el pezón que evitó la salida de contraste durante la realización de la mamografía.

Habitualmente fue necesario el uso de proyecciones oblicuas o anguladas complementarias para una mejor valoración del árbol ductal (figura 19).

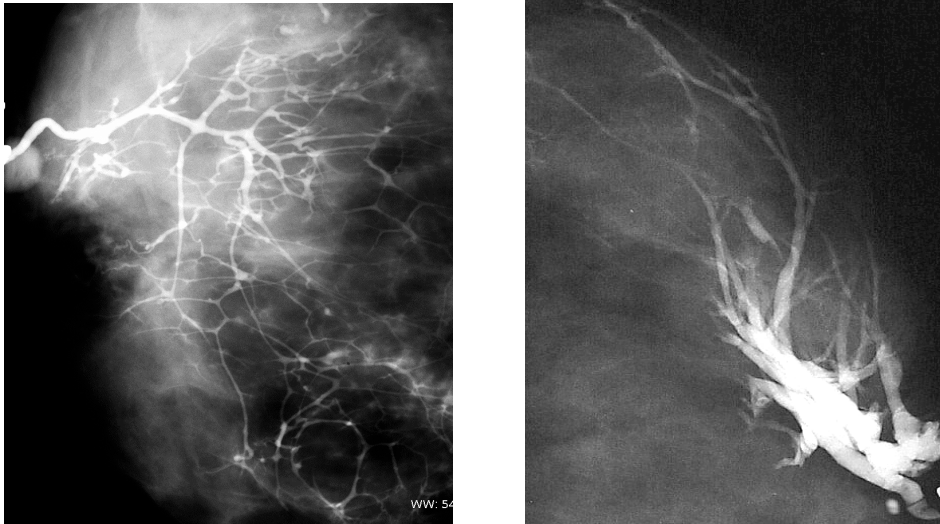


Figura 19. Anatomía normal del árbol ductal en galactografía

Como se dijo anteriormente, se realizó ecografía complementaria en todas las pacientes con hallazgos en la galactografía de defectos de repleción en el conducto afectado, a la búsqueda de la lesión intraductal, y con el fin de valorar si la ecografía pudiera utilizarse como sistema de guía para la biopsia posterior.

4. MÉTODOS DE BIOPSIA

4.1 BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO CON GUÍA ESTEREOTÁXICA (BAV-ST)

Para realizar los procedimientos de BAV-ST se utilizó una mesa prona de ST digital (Fischer Imaging) con un dispositivo de BAV con cánula de calibre 11G (Mammotome, Ethicon Endo-Surgery, Inc) (figura 20).



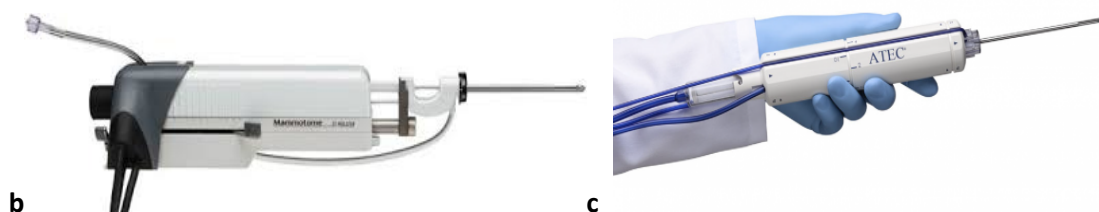


Figura 20. Mesa prona de ST digital (Fischer Imaging) (a) y dispositivos de BAV Mammotome (b) y ATEC (c).

En todas las pacientes, la biopsia se realizó con consentimiento informado previo, en el que se explicó detalladamente en qué consistía el procedimiento, sus potenciales complicaciones, alternativas al mismo y sus posibles beneficios.

Para realizar la biopsia, no se precisó disponer de pruebas analíticas, salvo en los casos de pacientes sometidas a tratamiento anticoagulante, en las que se exigió al menos un 60% de actividad de protrombina para la realización de la BAV. En casos excepcionales se realizó premedicación con ansiolíticos.

Con la paciente en decúbito prono en la mesa de ST y con los brazos en posición anatómica, pegados al tronco, se colocó la mama en el centro del orificio de la mesa y se procedió a su compresión. En todos los casos, se trató de abordar la lesión por la vía más corta, de acuerdo con la información proporcionada por las mamografías previamente realizadas. En general, se prefirieron los accesos externos e inferiores debido a que la mínima cicatriz que puede producirse después de una BAV sería menos visible. Siempre que la localización de la lesión lo permitió, se realizó un abordaje lateral de la misma mediante la utilización de un soporte que se acopló a la mesa y que permitió un acceso a la lesión perpendicular a la dirección de los rayos X, consiguiendo con ello además una visión más precisa de la relación de la cámara de extracción de la cánula y la lesión, al ser la visualización de aquella perpendicular a la dirección de los rayos X (figura 21).

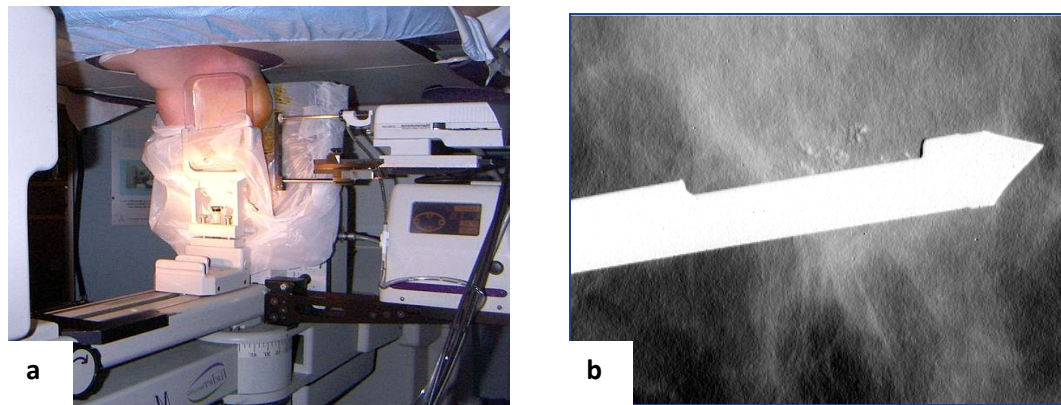


Figura 21. Procedimiento de BAV-ST con soporte para abordaje lateral (a) y proyección que muestra la relación entre un grupo de microcalcificaciones y la cámara de extracción (b).

Tras el reconocimiento de la lesión sospechosa, lo mas centrada posible, en el campo radiológico delimitado por el compresor fenestrado del equipo de ST, se procedió a la toma de dos proyecciones estereotaxicas a 15° a cada lado de la vertical, a partir de las cuales se calculó la coordenada Z (profundidad). Este cálculo lo efectuó el ordenador gracias a los aparentes desplazamientos de la imagen en las dos proyecciones estereotaxicas mediante un análisis basado en un sistema de coordenadas polares (figura 22).

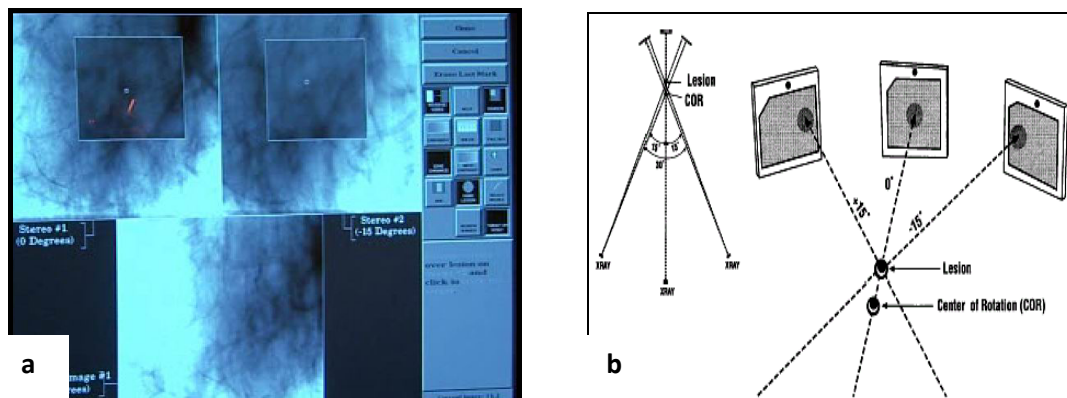


Figura 22. Detalle de la estación de trabajo mostrando la toma de coordenadas (a) y esquema de los aparentes desplazamientos de una imagen en las proyecciones estereotaxicas (b).

Una vez calculadas las coordenadas y transmitidas a la unidad de biopsia, y previa asepsia de la piel, se realizó anestesia local mediante la inyección de lidocaína al 2%,

tanto en localización subdérmica como más profundamente, en dependencia de la situación de la lesión. A continuación, tras una incisión cutánea de unos 3-4 mm con un bisturí, se introdujo la cánula hasta que la punta alcanzó la posición adecuada según las coordenadas obtenidas. Posteriormente, se hizo avanzar aproximadamente 25 mm la cánula, con lo que la lesión quedó situada en la zona central de la cámara de extracción. Este último paso se confirmó mediante la realización de una nuevas proyecciones estereotáficas (figura 23) .

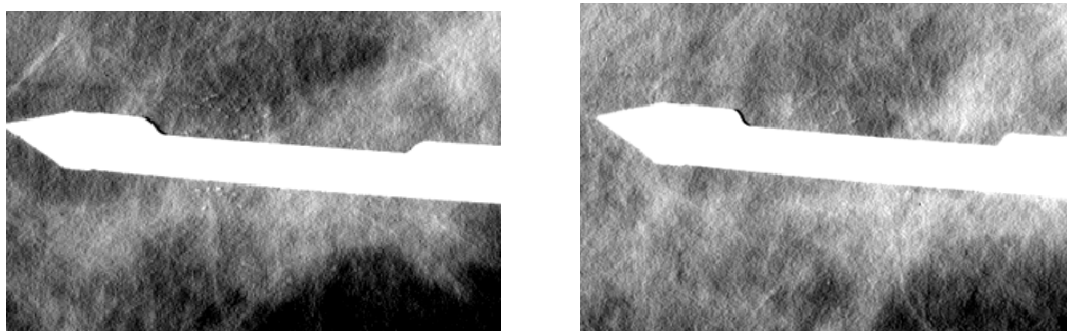


Figura 23. *Proyecciones estereotáficas que confirmaron la adecuada relación entre un grupo de microcalcificaciones y la cámara de extracción.*

Como la cánula se puede girar 360° de forma manual (figura 24), se comenzó a extraer muestras en la zona horaria que se consideró que más probablemente coincidía con la lesión, de acuerdo con la información de las imágenes estereotáficas. La adquisición de muestras se realizó de forma secuencial, haciendo girar la cánula en sentido horario y/o anti horario (figura 24). Se adquirieron tantas muestras como se consideró necesario, en función del tipo de imagen mamográfica, tamaño de la lesión, grado de extirpación de la misma y la eventual incidencia de complicaciones durante la extracción.



Figura 24. Extracción de muestras de forma secuencial mediante el giro manual de la cánula durante la BAV-ST.

En el caso de biopsia de microcalcificaciones, tras la adquisición de muestras se realizó siempre una radiografía ampliada de las mismas, colocadas en el mismo sentido horario a como se extrajeron, para conocer la localización horaria de las muestras que contenían microcalcificaciones (figura 25). En los casos en los que se creyó necesario, se realizó una segunda adquisición, preferentemente en aquellas zonas horarias donde se habían obtenido previamente las muestras con microcalcificaciones, para así aumentar el número de las mismas y muy probablemente la seguridad diagnóstica.

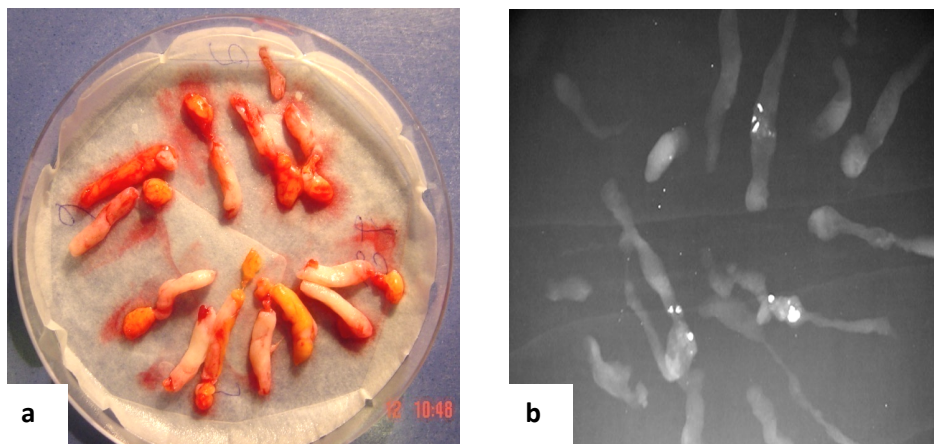


Figura 25. Muestras obtenidas durante la BAV-ST de un grupo de microcalcificaciones, colocadas en el mismo sentido horario al de su extracción (a), y su radiografía ampliada (b).

Finalmente, las muestras con microcalcificaciones siempre se enviaron al laboratorio de Anatomía Patológica en un recipiente claramente identificado, separado del de las restantes, inmersas todas ellas en una solución de formol neutro tamponado al 10% (figura 26).



Figura 26. Recipiente con las muestras obtenidas en la BAV-ST enviado a Anatomía Patológica.

Las lesiones de tamaño muy pequeño (inferior a 10 mm), pudieron extirparse en su totalidad tras la obtención de las muestras. En estos casos, se dejó colocado un marcador metálico de material compatible con RM (“clip”) para mantener una referencia mamográfica permanente sobre el lugar en el que se realizó la BAV-ST (figura 27), imprescindible en el caso de que el resultado anatomopatológico hiciera necesaria la posterior localización y extirpación quirúrgica del lecho de biopsia (Liberman L et al. 1997a).

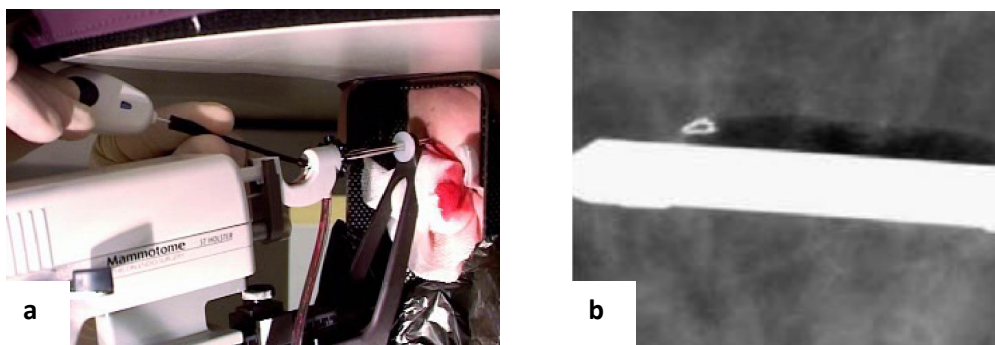


Figura 27. Colocación de clip tras una BAV-ST (a) y proyección que confirma su correcta localización (b).

Una vez terminado el procedimiento, se retiró la cánula de biopsia, y con la paciente colocada en decúbito supino sobre la mesa de ST, se realizó hemostasia local mediante la compresión manual del lecho de biopsia durante unos 10 minutos. A continuación, se cerró la herida con bandas de “steri-strips”, y en casos seleccionados en los que se produjo un sangrado significativo, se realizó un vendaje compresivo que la paciente mantuvo durante 24 horas. Se recomendó a todas las pacientes aplicar hielo en la mama como medida de hemostasia, y también evitar esfuerzos físicos con la extremidad superior durante las siguientes 24-48 horas.

4.2 BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO CON GUÍA ECOGRÁFICA (BAV-ECO)

Para la realización de los procedimientos de BAV-ECO se emplearon cánulas de 11G (Mamotomme, Ethicon Endo-Surgery, Inc.) hasta el año 2008, y de 12, 9 y 8G (ATEC, Suros Inc.), durante 2009 y 2010, dependiendo la selección del calibre fundamentalmente del tamaño de la lesión biopsiada.

Al igual que para la BAV-ST, en todas las pacientes, la biopsia se realizó con consentimiento informado previo.

Para este tipo de biopsia se utilizó un equipo de ultrasonidos con sonda lineal de 5-12 MHz. La paciente se situó en la mesa de exploración en decúbito supino u oblicuo contrario al lado de la lesión, con el brazo levantado, en una posición lo más cómoda posible para no moverse durante el procedimiento. Tras las medidas de asepsia habituales, se realizó un rastreo ecográfico inicial, para comprobar la persistencia, localización y tamaño de la lesión, y decidir el punto de abordaje más adecuado, intentando siempre planificar la introducción de la cánula por el trayecto más corto.

El procedimiento comenzó con la administración de anestesia local con lidocaína al 2%. La infiltración anestésica se realizó superficialmente en el lugar de la zona de incisión, aproximadamente a 2 cm del borde estrecho del transductor de ultrasonidos, para después infiltrar más profundamente a lo largo del teórico trayecto de la cánula de biopsia. Finalmente, se administró solución anestésica alrededor y por debajo de la lesión, para separar la misma tanto de la piel como de los planos profundos y, por tanto, de la pared torácica. Con ello, además, se consiguió una adecuada anestesia del lugar de inserción de la cánula para la toma de muestras, que siempre que fue posible

fue en la zona inmediatamente inferior la lesión, con el fin de evitar artefactos procedentes de la cánula y obtener así un mejor control del proceso de extirpación. En los casos de lesiones profundas, en las que no se pudo conseguir una separación suficiente del músculo pectoral, la cánula se situó lateralmente a la lesión para obtener muestras sin riesgo de dañar otras estructuras.

Tras la administración de la anestesia, se realizó una incisión cutánea de aproximadamente 5 mm, y a través de la misma, se introdujo la cánula de biopsia utilizando la técnica descrita por los autores anglosajones como de “manos libres”, consistente en manejar con una mano el transductor de ultrasonidos y con la otra el dispositivo de biopsia (figura 28) (Harvey et al. 1998). En mamas densas, por su alto contenido fibroso, la penetración fue dificultosa por la resistencia del tejido.



Figura 28. Técnica de “manos libres” empleada en la BAV-US

Con la cánula de biopsia ya correctamente posicionada, se procedió a obtener las muestras, que a semejanza de la BAV-ST, se adquirieron de forma secuencial, sin sacar la cánula de la mama y girándola en el sentido de la agujas del reloj (figura 29).

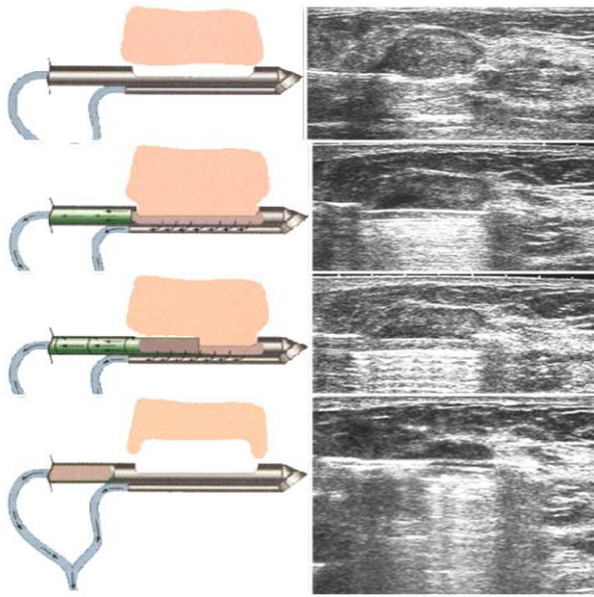


Figura 29. Proceso de adquisición de muestras en la BAV-ECO. De arriba abajo: cánula colocada por debajo de la lesión, aspiración, corte y extracción de la muestra obtenida.

Las muestras de tejido tuvieron un tamaño aproximado a 10-12 mm, y se recogieron una vez aspiradas en la cámara de recolección situada en el extremo posterior del dispositivo (figura 30).

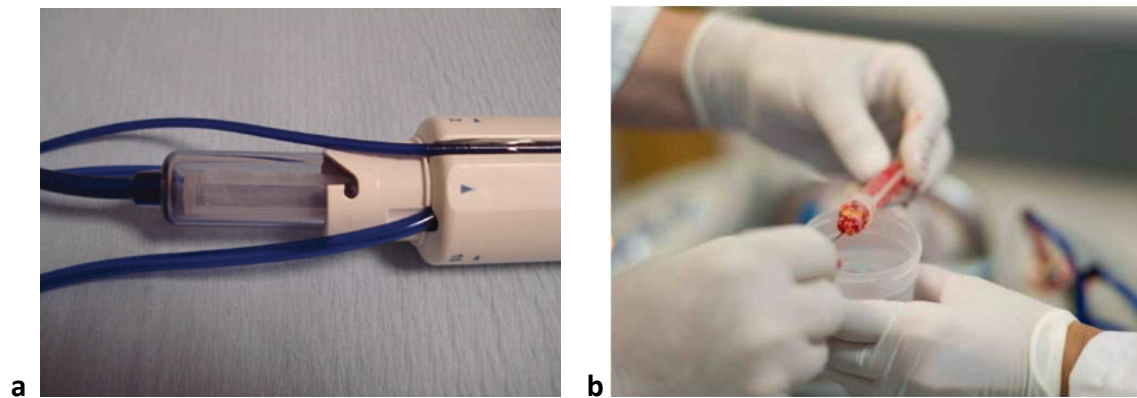


Figura 30. Cámara de recolección en el extremo posterior de la cánula de BAV (a) y recogida de muestras (b).

En los casos en los que el procedimiento se indicó con fines terapéuticos, fundamentalmente pacientes con secreción mamaria generada por un defecto intraductal, se obtuvo el número de muestras de tejido necesarias hasta que no existió evidencia ecográfica de la lesión. En aquellos casos en los que la indicación fue con fines diagnósticos, como en las distorsiones arquitecturales, aunque el objetivo fue conseguir un número de muestras suficiente para obtener un diagnóstico anatomopatológico preciso, se trató de lograr, siempre que fue posible, su extirpación completa. Siempre que se consiguió, se colocó un “clip” en el lugar en el que se realizó la BAV-ECO, imprescindible para garantizar la correcta localización quirúrgica del lecho de la biopsia, si el resultado anatomopatológico lo hiciera necesario.

Siempre que la paciente presentó dolor durante el procedimiento, se introdujo anestesia directamente en el lecho de biopsia a través de la cánula, sin necesidad de extraer la misma. Además, y cuando fue necesario, se pudo también drenar un hematoma en el lecho de biopsia.

Al igual que la BAV-ST, una vez finalizado el procedimiento se realizó compresión manual en el lugar de la biopsia como medida de hemostasia local. Posteriormente, se cerró la herida con bandas de “steri-strips” y en los casos que se precisó, se realizó un vendaje compresivo. Se recomendó aplicar hielo en la mama y evitar esfuerzos físicos con la extremidad superior durante las horas siguientes.

Las muestras obtenidas se enviaron al laboratorio de Anatomía Patológica en las mismas condiciones que las descritas para la BAV-ST. Cuando los resultados histológicos fueron de malignidad o de LPR, y existió una extirpación completa de la lesión sin haber dejado alojado un “clip” de identificación, se colocó posteriormente mediante la identificación del hematoma y/o burbujas de aire en la zona de extirpación, visibles en la mama durante varias semanas después de la biopsia.

4.3 BIOPSIA QUIRÚRGICA DIRIGIDA

En las pacientes en las que tras la BAV se realizó una biopsia quirúrgica dirigida, ésta se llevó cabo mediante la localización preoperatoria de la lesión con “arpón” de 50 o 90 mm de longitud tipo Homer (Homer MJ 1983), introducido bajo control radiológico o ecográfico. Los “arpones” utilizados son visibles radiológicamente y tienen una punta

retráctil diseñada para evitar su desplazamiento una vez insertado en la mama (figura 31).

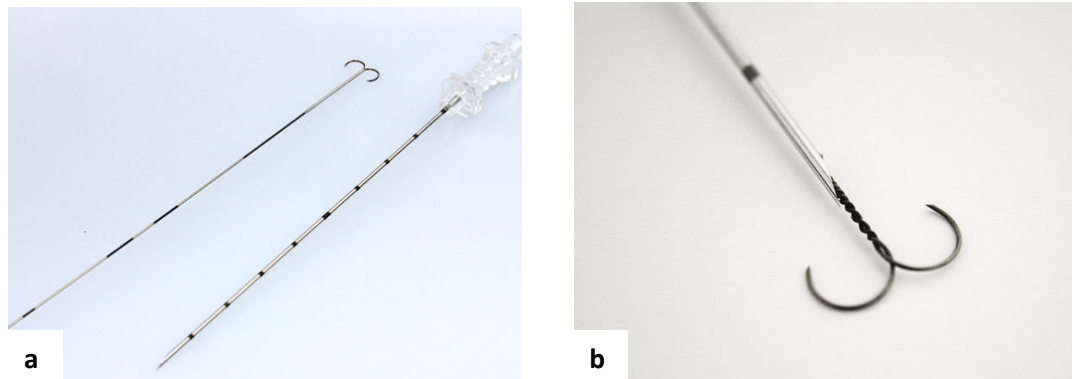


Figura 31. “Arpones” tipo Homer (a) y detalle de la punta retráctil (b).

La inserción mediante control con mamografía se utilizó en todas aquellas lesiones visibles sólo mediante esta técnica. En la mayoría de los casos fueron microcalcificaciones, o bien lechos de BAV-ST previamente marcados con “clip” tras una extirpación completa de la lesión. Para la colocación del “arpón” se requirió de la previa localización de la lesión en la mama, para lo cual se emplearon compresores fenestrados con referencias alfanúmericas radioopacas, que permitieron determinar las coordenadas (ejes X e Y) de la situación de la lesión. Con la lesión incluida dentro del campo radiológico de la ventana del compresor fenestrado, se obtuvieron las coordenadas alfanuméricas correspondientes con la situación de la lesión en los ejes X e Y (figura 32a). La tercera dimensión (eje Z), es decir, la profundidad, se calculó intuitivamente por el radiólogo a partir del análisis de las imágenes de la mamografía previa. Siempre se eligió la vía de abordaje más próxima a la lesión.

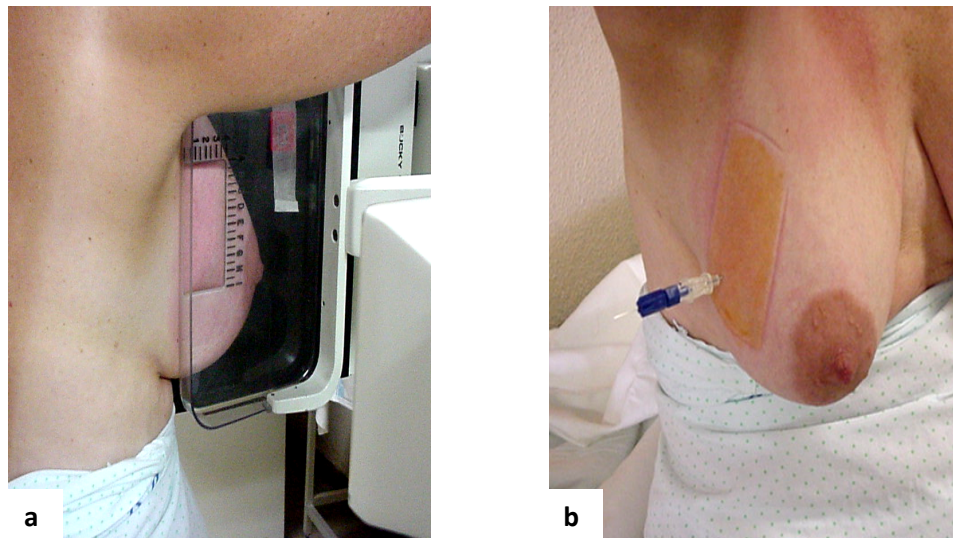


Figura 32. Compresor fenestrado con demarcación alfanumérica que permite determinar las coordenadas X e Y de situación de la lesión (a) y “arpón” ya colocado (b).

Una vez conocidas las tres coordenadas espaciales, y previa asepsia de la piel, se procedió a la colocación del “arpón” (figura 32b), de tal forma que su punta quedase alojada aproximadamente 1 cm sobrepasando la lesión. A continuación, dos nuevas proyecciones ortogonales nos permitieron conocer si el “arpón” había quedado correctamente alojado en los tres planos espaciales (figura 33). De no ser así, el diseño retráctil de su punta permite corregir su situación y colocarlo de nuevo en la localización correcta.

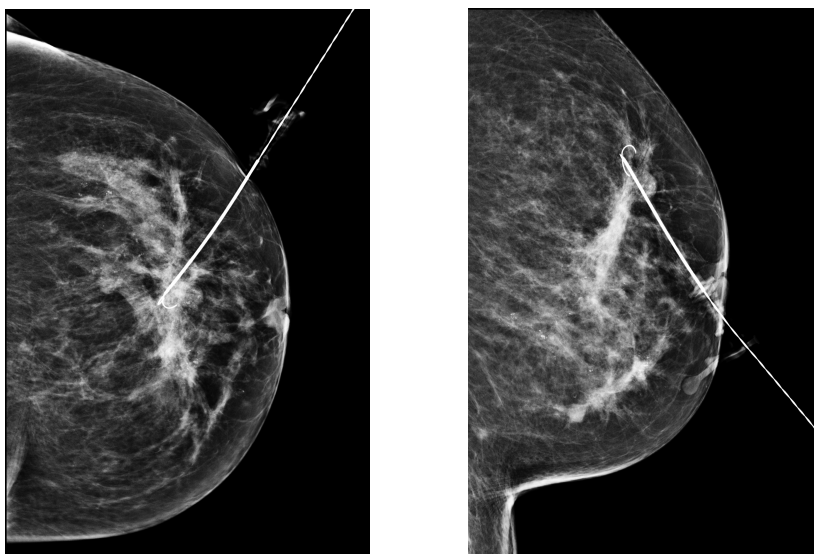


Figura 33. Proyecciones mamográficas ortogonales tras la colocación de un “arpón”.

En el caso de lesiones extensas, como grupos amplios de microcalcificaciones, fue necesaria la introducción de más de un “arpón” para delimitar mas correctamente los límites de las mismas.

Una vez efectuado el procedimiento, se valoró con el cirujano la localización de la lesión, y su relación con el “arpón”, así como la vía de abordaje empleada para su introducción. Para realizar la biopsia quirúrgica, generalmente el cirujano siguió el trayecto de la guía hasta el extremo distal, que atravesaba la lesión, y resecó el área de tejido de alrededor.

En todos los casos, la pieza quirúrgica se remitió al radiólogo debidamente orientada espacialmente mediante puntos de sutura, mientras la paciente se encontraba aún en el quirófano, para la realización de dos proyecciones ortogonales con técnica de magnificación que permitieron confirmar si la lesión había sido extirpada en su totalidad y valorar su relación con los bordes de la pieza (figura 34).

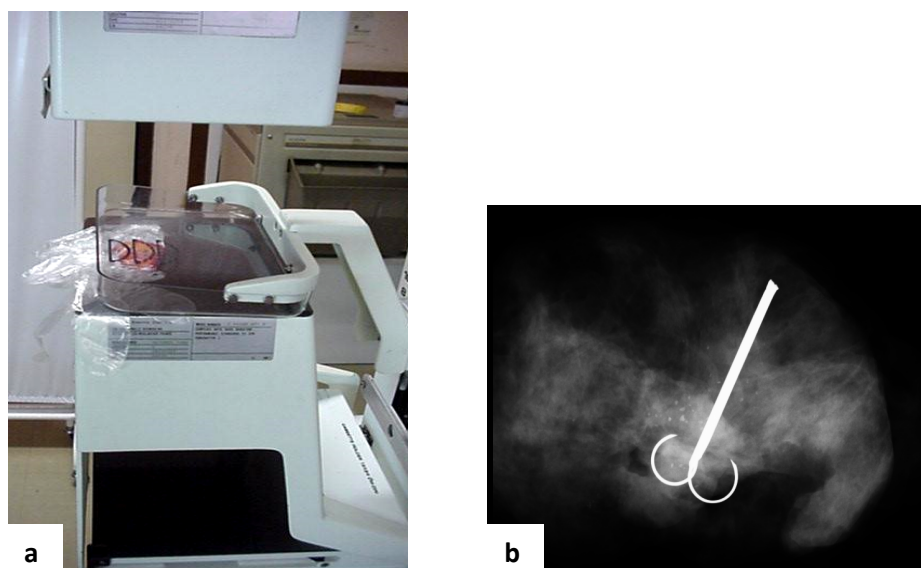


Figura 34. Radiografía de la pieza quirúrgica con técnica de magnificación (a) e imagen de la misma, conteniendo el “arpón” y un grupo de microcalcificaciones (b).

Una vez verificada la presencia de la lesión en la pieza remitida, se orientó al anatomopatólogo acerca de su ubicación, especialmente si la lesión fue muy pequeña, mediante la inserción de una o varias agujas intramusculares, con su punta

atravesando la lesión. Una vez hecho esto, se remitió la pieza al Servicio de Anatomía Patológica junto a la radiografía final de la misma.

La localización con control ecográfico se utilizó en todos aquellos casos de lesiones visibles con ultrasonidos. Frente a la mamografía, esta técnica, además de más cómoda, económica y rápida, permite conocer exactamente el asiento de la lesión y monitorizar en tiempo real la posición del “arpón” con respecto a la misma.

En la mayoría de los casos se utilizó en pacientes con nódulos, o lechos de biopsia previamente marcados con “clips” en aquellas lesiones que hubiesen sido extirpadas en su totalidad con la BAV-ECO.

Una vez localizada la lesión en la ecografía, se eligió la vía de abordaje más próxima a la misma, evitando en lo posible los accesos internos y superiores, con el fin de reducir cicatrices quirúrgicas indeseables. A continuación, y previa asepsia de la piel, se introdujo el “arpón”, de forma que atravesase la lesión, y su punta quedase alojada sobrepasándola 1 cm.

Al igual que sucedió cuando se utilizó la mamografía como sistema de guiado, y en aquellos casos en que la lesión fue visible también en mamografía, se realizaron dos proyecciones mamográficas ortogonales para conocer si el “arpón” había quedado correctamente alojado en los tres planos espaciales. En el caso de lesiones que no eran visibles en mamografía, no fue necesario realizar estas proyecciones.

Al igual que cuando se empleó el control mamográfico, se comunicó al cirujano la posición exacta del “arpón” respecto a la lesión. Así mismo, en todos los casos se remitió la pieza quirúrgica al servicio de radiología, para confirmar si la lesión había sido extirpada en su totalidad y apreciar mejor su relación con los márgenes de la pieza. En el caso de lesiones visibles en mamografía, esto se valoró mediante la realización de dos proyecciones magnificadas en posiciones ortogonales, mientras que en aquellas que no lo fueron, fue preciso realizar una ecografía de la pieza quirúrgica.

Una vez verificada la presencia de la lesión en la pieza o piezas remitidas, ésta se envió al Servicio de Anatomía Patológica debidamente identificada, junto a la radiografía final de la misma, en el caso de que se hubiese realizado.

5. DECISIONES DE MANEJO TRAS LA BAV

Tras el procedimiento de BAV, las opciones de manejo de la lesión biopsiada fueron dos:

- **Confirmación quirúrgica**, que se indicó en los siguientes situaciones:
 - Cuando el resultado histopatológico de la BAV fue de HDA, papiloma con atipias (PA) y CR con atipia.
 - En pacientes con un resultado en la BAV de LPR, fundamentalmente casos de NL y AEP, en las que coexistieron factores de riesgo que pudiesen aumentar la posibilidad de una infravaloración histológica, fundamentalmente un carcinoma sincrónico, antecedentes personales o familiares de cáncer de mama, o cuando el porcentaje de la lesión extirpada tras la BAV se consideró escaso.
 - En todos los casos de diagnóstico de LPR, en los que el radiólogo consideró que se trataba de una discordancia radiopatológica, es decir, cuando el resultado histológico de la biopsia no fue congruente con la imagen radiológica.
- **Seguimiento radiológico**, en aquellas pacientes que no cumplieron ningún criterio de los anteriores.

El seguimiento consistió en la realización de una mamografía y/o ecografía anual, durante un período mínimo de dos años (Kopans DB 1994; Jackman RJ et al. 1999; Lee Ch et al. 1999). Éste seguimiento incluyó siempre proyecciones magnificadas en el caso de las microcalcificaciones, realizándose ecografía del lecho de la BAV si la lesión biopsiada se identificó únicamente mediante esta técnica.

En los casos en los que durante el seguimiento se objetivaron cambios de morfología y/o tamaño de los restos lesionales o la aparición de una nueva lesión, en el caso de que se hubiese conseguido una extirpación completa, se planteó la realización de una nueva BAV o una biopsia quirúrgica para excluir la posibilidad de malignidad.

Se consideró como **infravaloración histológica** un diagnóstico histológico de LPR en la BAV que resultó carcinoma en la cirugía (CDIS o infiltrante), tanto si ésta se realizó de forma inmediata como durante los 2 primeros años del seguimiento radiológico.

6. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- **Recogida de datos.** En cada caso de BAV se registraron los siguientes parámetros:
 - edad al diagnóstico
 - existencia o no de antecedentes personales o familiares de primer grado de cáncer de mama
 - motivo de petición de la exploración
 - patrón fibroglandular en la mamografía (adiposo, densidad media, densidad heterogénea y denso)
 - tamaño de la lesión biopsiada
 - semiología en mamografía de la lesión: microcalcificaciones, nódulo, asimetría o distorsión
 - semiología en ecografía de la lesión: lesión intraductal o nódulo
 - semiología en galactografía de la lesión: stop o defecto de repleción
 - localización en los casos de papiloma: central (a menos de 2 cm del pezón) o periférico (a más de 2 cm del pezón)
 - clasificación BIRADS de la lesión
 - método de imagen utilizado en la BAV : BAV-ST o BAV-ECO
 - calibre de la cánula empleada: 12G, 11G, 9G o 8G
 - fecha de realización de la BAV y su resultado histológico
 - número de muestras obtenidas en cada procedimiento
 - grado de extirpación de la lesión tras la BAV: parcial o completa
 - localización o no del lecho de la BAV con un clip
 - fecha de realización de la biopsia quirúrgica y su resultado histológico
 - duración del seguimiento y hallazgos durante el mismo

▪ **Análisis estadístico**

Se generó una base de datos empleando el paquete estadístico SPSS versión 20.

Se describieron las variables cualitativas empleando los porcentajes, con los intervalos de confianza del 95% para las variables principales. En las variables cuantitativas se comprobó el ajuste de los datos a la distribución normal por medio del test de Kolmogorov-Smirnov, empleando según los casos, la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y los percentiles P25 y P75. Teniendo en cuenta los objetivos principales de la tesis, las comparaciones se centraron en identificar diferencias entre dos grupos, lesiones benignas o cáncer; por ello, para comprobar diferencias entre variables cualitativas se empleó el test de chi cuadrado o el test de Fisher, y en el caso de variables numéricas el test de la *t* de Student o el de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis de regresión logística con el objetivo de identificar las variables predictoras de la aparición de cáncer en las pacientes sometidas a un procedimiento de BAV. Éste análisis se realizó para cada uno de los cinco tipos de LPR (HDA, AEP, NL, CR y PI). Se seleccionaron las variables que en análisis univariante alcanzaron un nivel de significación de 0,25 o menor, siguiendo el criterio de Hosmer y Lemeshow (Hosmer D et al. 2000); además se consideró la relevancia clínica de las variables independientemente de su significación estadística. Para la construcción del modelo final se empleó el método por pasos hacia atrás condicional (backward), que permitió seleccionar el conjunto de variables que obtenía una mayor capacidad predictiva. Esta capacidad se evaluó por medio de las sensibilidad, especificidad, porcentaje de clasificación correcta y área bajo la curva (AUC, area under curve). Además se emplearon los estadísticos: - 2 log. likelihood, r^2 de Cox y Snell, r^2 de Nagelkerke, y el test de Hosmer-Lemeshow para evaluar el ajuste de los diferentes modelos.

V. RESULTADOS

De entre todas las BAV con resultado histológico de LPR realizadas entre enero de 1997 y diciembre de 2010, se seleccionaron un total de 294 en 283 pacientes que cumplieron los requisitos de tener una biopsia quirúrgica posterior o al menos dos años de seguimiento con técnicas de imagen.

El grupo de estudio se compuso de 88 casos de HDA, 45 casos de AEP, 52 casos de NL, 31 casos de CR y 78 casos de PI.

1. HIPERPLASIA DUCTAL ATÍPICA (HDA)

Con el resultado de HDA hubo un total de 84 pacientes, a las que se realizaron 88 procedimientos de BAV (83 BAV-ST y 5 BAV-ECO).

En 84 de estos 88 procedimientos (95,5%) se realizó extirpación quirúrgica posterior del lecho de la BAV, mediante biopsia quirúrgica dirigida (82 casos) y mastectomía (un área muy extensa de microcalcificaciones con 2 BAV-ST en 2 focos distantes entre sí).

En los 4 casos restantes (4,5%), se realizó seguimiento radiológico (media de 45 meses, rango de 37-48 meses), en 3 de ellos por extirpación completa de la lesión tras la BAV y en el otro, porque la paciente desestimó la cirugía.

Se obtuvo un diagnóstico final de carcinoma en 9 de los 84 casos (5 CDIS y 4 ductales infiltrantes) en los que se realizó extirpación quirúrgica (figura 35). En los 4 casos en los que se realizó seguimiento radiológico, no se diagnosticó ningún carcinoma. Por tanto, la tasa global de infravaloración fue del 10,2 % (9/88) (IC:3,3-17,1) incluyendo las 4 pacientes con un seguimiento radiológico.

Por otra parte, otras 3 pacientes desarrollaron un cáncer de mama sin relación con el foco de HDA, dos de ellos en la misma mama, a los 20 y 24 meses del diagnóstico de la HDA, respectivamente, y otro en la contralateral, al año de ese diagnóstico.

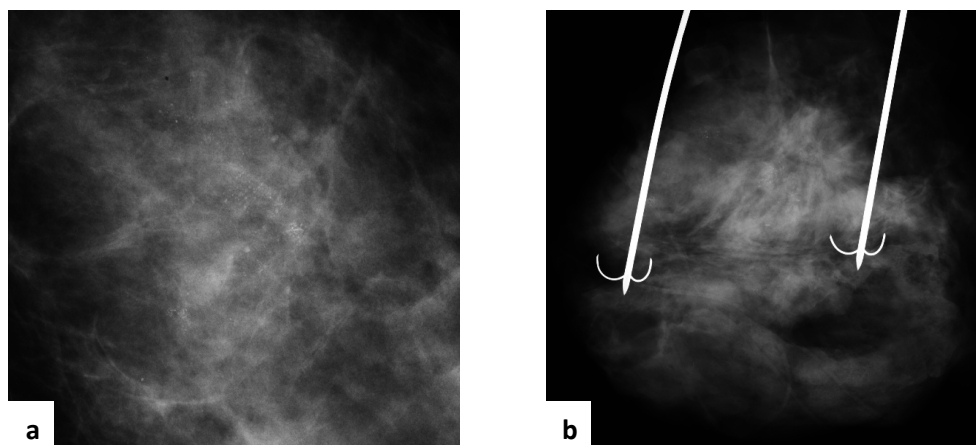


Figura 35. Área de microcalcificaciones categoría BIRADS 4C de 27 mm de extensión (a) con resultado de HDA en la BAV-ST y de CDIS en la biopsia quirúrgica (b).

• PARÁMETROS CLÍNICOS Y DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Las variables clínicas y de imagen se correlacionaron con los 88 casos con resultado histológico benigno o carcinoma (infravaloración histológica).

De las 84 pacientes con HDA, 81 (96%) se diagnosticaron tras un estudio de cribado con mamografía, realizado en 5 de ellas por el antecedente de un carcinoma metacrónico en la mama contralateral. De 3 pacientes sintomáticas, 2 consultaron por mastalgia y la restante por lesión palpable en relación con la lesión biopsiada (tabla 1).

Tabla 1. Correlación de las variables clínicas con el resultado histológico (benigno o cáncer) confirmado por cirugía o seguimiento.

Variable		Benigno		Cáncer		p
		n	%	n	%	
Edad		Media (DE)	50,6 (7,4)	49,1 (3,7)		0,814
Historia personal cáncer de mama*	No	56	(88)	8	(12)	1,000
	Sí	5	(100)	0	(0)	
Historia familiar de cáncer de mama**	No	56	(88)	8	(12)	1,000
	Sí	14	(93)	1	(7)	
Sintomatología mamaria	No	73	(90)	8	(10)	0,291
	Sí	2	(67)	1	(33)	

* Excluidas pacientes con historia familiar de cáncer de mama (n=15).

** Excluidas pacientes con historia personal de cáncer de mama (n=5).

La edad, la existencia de antecedentes personales o familiares de primer grado con cáncer de mama y la presencia de sintomatología mamaria no tuvieron valor predictivo para la infravaloración de cáncer de mama.

En la tabla 2 se muestra la correlación de las variables de imagen con el resultado histológico. En relación con la semiología radiológica, 82 casos (93%) fueron un grupo de microcalcificaciones, 3 (3,4%) nódulos (uno de ellos detectado solo por ecografía al no haberse realizado mamografía), 2 (2,3%) fueron distorsiones de la arquitectura y 1 (1,1%) una densidad asimétrica focal con microcalcificaciones. Por tanto, en 83 lesiones se detectó la presencia de microcalcificaciones, aisladas (82 casos) o asociadas a otro tipo de lesión (1 caso).

Tabla 2. Correlación de las variables de imagen con el resultado histológico (benigno o cáncer) confirmado por cirugía o seguimiento.

Variable		Benigno		Cáncer		p
		n	%	n	%	
Patrón mamográfico *	Adiposo y medio	33	(92)	3	(8)	0,730
	Heterogéneo y denso	45	(88)	6	(12)	
Signo	Con microcalcificaciones	75	(90)	8	(10)	0,425
	Sin microcalcificaciones	4	(80)	1	(20)	
Tamaño	< 10 mm	45	(98)	1	(2)	0,012
	≥ 10 mm	34	(81)	8	(19)	
Categoría BIRADS	3	1	(100)	0	(0)	1,000
	4A	15	(100)	0	(0)	1,000
	4B	49	(100)	0	(0)	1,000
	4C	14	(70)	7	(30)	<0,001
	5	0	(0)	2	(100)	<0,001

* No se dispuso de las variable "patrón mamográfico" en un caso, al tratarse de una paciente menor de 35 años a la que no se realizó mamografía.

El tipo de patrón mamográfico y la semiología de la lesión, no tuvieron valor predictivo para la infravaloración de cáncer de mama, aunque es destacable que de los 9 casos de carcinoma confirmados con cirugía, 8 fueron grupos de microcalcificaciones. Sin embargo, las lesiones encuadrables en las categorías 3, 4A y 4B no tuvieron valor

predictivo para la infravaloración de cáncer de mama, pero las clasificadas como categorías 4C y 5 sí la tuvieron ($p < 0,001$) (figura 35).

El tamaño medio de las lesiones biopsiadas fue de 16,1 mm (rango de 3-90 mm). Se observó una diferencia estadísticamente significativa para la infravaloración de cáncer de mama en las lesiones de tamaño igual o mayor a 10 mm ($p = 0,012$).

- **PARÁMETROS DE LA BAV**

La siguiente tabla muestra la distribución de las variables de la BAV en la población de estudio. En 26 de los 88 casos de BAV, la HDA se asoció a otra lesión de riesgo (14 HLA, 8 CLIS, 2 AEP, una CR y un PB) (tabla 3).

Tabla 3. Correlación de la variables del procedimiento de BAV con el resultado histológico (benigno o cáncer) confirmado por cirugía o seguimiento.

Variable		Benigno		Cáncer		p
		n	%	n	%	
Tipo de BAV	BAV-ST	76	(92)	7	(8)	0,080
	BAV-ECO	3	(60)	2	(40)	
Nº de muestras						
	Mediana (p25-p75)	19 (14-27)		22,50 (16-24,5)		0,691
Nº de muestras con calcio						
	Mediana (p25-p75)	6 (4-8)		6,50 (4,75-10,25)		0,457
Extirpación de microcalcificaciones	Completa	32	(100)	0	(0)	0,021
	Parcial	43	(84)	8	(16)	
Lesión de riesgo asociada	Sí	25	(96)	1	(4)	0,271
	No	54	(87)	8	(13)	

Aunque el tipo de técnica de BAV mostró una diferencia próxima a la significación estadística para la existencia de cáncer de mama, el escaso número de casos con BAV-ECO y el hecho de que las lesiones biopsiadas con éste sistema sean fundamentalmente lesiones sin microcalcificaciones, hace que ambas técnicas sean difícilmente comparables.

Por otra parte, la existencia de otro de tipo de lesiones de riesgo asociadas a la HDA en la BAV, no se relacionó de forma significativa con la existencia de una infravaloración histológica.

El número de muestras obtenidas, así como el número de muestras con microcalcificaciones, no tuvieron valor predictivo para infravaloración de cáncer de mama. Sin embargo, cuando se consigue la extirpación completa de las microcalcificaciones, sí se alcanza significación estadística ($p=0,021$), al no existir en ese caso ningún caso de infravaloración.

En los 51 casos en los que se consiguió solamente una extirpación parcial de las microcalcificaciones (tabla 4), únicamente se encontró asociación con la existencia de una infravaloración histológica si las microcalcificaciones pertenecían a la categoría BIRADS 4C. Aunque no hubo significación estadística, solo en un caso de los 13 grupos de microcalcificaciones menores de 10 mm hubo una infravaloración histológica.

Tabla 4. Correlación de la variables de imagen y del procedimiento de BAV en los casos de extirpación parcial de microcalcificaciones con el resultado histológico (benigno o cáncer) confirmado por cirugía o seguimiento.

Variable		Benigno		Cáncer		p
		n	%	n	%	
Tamaño	< 10 mm	12	(92)	1	(8)	0,662
	≥ 10 mm	31	(82)	7	(18)	
Categoría BIRADS	4A	6	(100)	0	(0)	0,671
	4B	28	(100)	0	(100)	0,072
	4C	9	(60)	6	(40)	0,009
	5	0	(0)	2	(100)	0,690
Nº de muestras*	< 16	12	(100)	0	(0)	0,174
	≥ 16	31	(77)	7	(23)	
Nº de muestras con calcio**	< 4	9	(100)	0	(0)	0,576
	≥ 4	34	(82)	6	(18)	

* No se dispuso de la variable "nº de muestras" en un caso.

** No se dispuso de la variable "nº de muestras con calcio" en dos casos.

Se realizó también un análisis multivariante mediante regresión logística, seleccionando para el modelo 1.0 ENTER 3 variables (tamaño de la lesión, extirpación parcial o completa de las microcalcificaciones y categoría BIRADS) y para el modelo 1.1 CONDICIONAL HACIA ATRÁS 2 variables (extirpación parcial o completa de las

microcalcificaciones y categoría BIRADS) (tabla 5). Los modelos clasificaron correctamente los casos en el 91,25% y 88,8%, respectivamente.

Tabla 5. Evaluación de los dos modelos predictivos multivariantes.

Modelo	% Clasificación Correcta	-2 log de la verosimilitud	R2 de Cox y Snell	R2 Nagel Kerke	P Hosmer & Lemeshow
Modelo 1.0-ENTER					
Tamaño					
Extirpación microcalcif BIRADS	91,25%	17,959	0,3085	0,6894	1,000
Modelo 1.1 ATR.COND					
Extirpación microcalcif BIRADS	88,8%	18,249	0,306	0,684	1,000

En términos de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC), los modelos mostraron los datos reflejados en la tabla 6.

Tabla 6. Capacidad predictiva de los modelos.

Modelo	Sensibilidad	Especificidad	AUC
Modelo 1.0-ENTER			
3 variables	85,71%	91,78%	96,2%
Modelo 1.1 ATR.COND			
2 variables	100%	87,7%	85,8%

De los resultados expuestos en la tabla 6 se puede concluir que un modelo predictivo sencillo para aquellos casos de biopsia de microcalcificaciones con resultado de HDA que incluya 2 variables, la extirpación parcial o completa y la categoría BIRADS, sería capaz de predecir la posibilidad de una infravaloración histológica en el 100% de los casos.

2. ATIPIA EPITELIAL PLANA (AEP)

Con el resultado de AEP hubo un total de 45 pacientes, a las que se realizaron 45 procedimientos de BAV (34 BAV-ST y 11 BAV-ECO).

En 26 de estos 45 procedimientos (58%) se indicó la extirpación quirúrgica posterior del lecho de la BAV, con biopsia quirúrgica dirigida (25 casos) y en un caso con mastectomía (un área extensa de microcalcificaciones). La indicación de cirugía fue por: la existencia de antecedentes personales o familiares directos de cáncer de mama (6 casos), la extirpación incompleta de la lesión (17 casos) y la existencia de una discordancia radiopatológica (3 casos). Además, en otro caso se realizó una extirpación quirúrgica del lecho de la BAV-ECO a los 10 meses de seguimiento, por recidiva de un nódulo categoría BIRADS 3.

En los 18 procedimientos restantes (40%) se indicó un seguimiento radiológico (media de 49 meses, rango de 27-76 meses), por extirpación completa o casi completa de la lesión (13 casos), por tratarse de AEP focal (3 casos) y porque la paciente o el clínico desestimaron la cirugía (2 casos).

En 3 de los 27 casos en los que se realizó una extirpación quirúrgica se obtuvo un diagnóstico de carcinoma (2 CDIS y 1 ductal infiltrante) (figura 36). En los 18 casos en los que se realizó seguimiento radiológico, no se diagnosticó ningún caso de carcinoma. Por tanto, la tasa global de infravaloración fue del 6,7% (3/45) (IC :1,4-18,3) incluyendo las 4 pacientes con un seguimiento radiológico.

Por otra parte, una paciente desarrolló un cáncer de mama ipsilateral sin relación con el foco de AEP, a los 14 meses después de su diagnóstico.

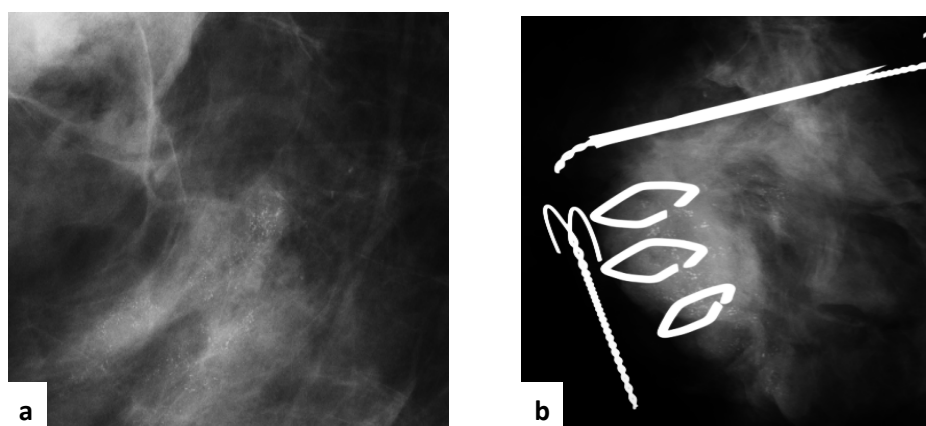


Figura 36. Área de microcalcificaciones categoría BIRADS 4C de 35 mm de extensión (a) con resultado de AEP en la BAV-ST y de CDIS en la biopsia quirúrgica (b).

• PARÁMETROS CLÍNICOS Y DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Las variables clínicas y de imagen se correlacionaron con los casos con resultado histológico benigno o carcinoma (infravaloración histológica).

De las 45 pacientes con AEP, 39 (87%) se diagnosticaron tras un estudio de cribado con mamografía, realizado en una por el antecedente de un carcinoma metacrónico en la mama contralateral y en otras dos durante el estudio de extensión local por un carcinoma de mama ipsilateral. Las 6 pacientes restantes, presentaron sintomatología mamaria por lesión palpable en relación con la lesión biopsiada (tabla 7).

Tabla 7. Correlación de las variables clínicas con el resultado histológico (benigno o cáncer) confirmado por cirugía o seguimiento.

Variable		Benigno		Cáncer		p
		n	%	n	%	
Edad		Media (DE)	48,8 (7,2)	49,7 (4,9)		0,683
Historia personal cáncer de mama*	No	34	(94)	2	(6)	0,219
	Sí	2	(67)	1	(33)	
Historia familiar de cáncer de mama**	No	34	(94)	2	(6)	1,000
	Sí	6	(100)	0	(0)	
Sintomatología mamaria	No	36	(92)	3	(8)	1,000
	Sí	6	(100)	0	(0)	

* Excluidas pacientes con historia familiar de cáncer de mama (n=6).

** Excluidas pacientes con historia personal de cáncer de mama (n=3).

La edad, la existencia de antecedentes personales o familiares de primer grado con cáncer de mama y la presencia de sintomatología mamaria, no tuvieron valor predictivo para la infravaloración de cáncer de mama.

En la tabla 8 se muestra la correlación de las variables de imagen con el resultado histológico. En relación con la semiología radiológica, 31 casos (69%) fueron grupos de microcalcificaciones, 9 (20%) nódulos (uno de ellos con microcalcificaciones asociadas), 3 (6,7%) distorsiones arquitecturales (una de ellas con microcalcificaciones) y 2 (4,4%) densidades asimétricas focales (una con microcalcificaciones). Por tanto, en 34 lesiones se detectó la presencia de microcalcificaciones, aisladas (31 casos) o asociadas a otro tipo de lesión (3 casos).

Tabla 8. Correlación de las variables de imagen con el resultado histológico (benigno o cáncer) confirmado por cirugía o seguimiento.

Variable		Benigno		Cáncer		p
		n	%	n	%	
Patrón mamográfico	Adiposo y medio	19	(90)	2	(10)	0,591
	Heterogéneo y denso	23	(96)	1	(4)	
Signo	Sin microcalcificaciones	11	(100)	0	(0)	0,565
	Con microcalcificaciones	31	(91)	3	(9)	
Tamaño	< 16 mm	35	(100)	0	(0)	0,009
	≥ 16 mm	7	(70)	3	(30)	
Categoría BIRADS	3	6	(100)	0	(0)	1,000
	4A	10	(100)	0	(0)	1,000
	4B	13	(100)	0	(0)	1,000
	4C	12	(80)	3	(20)	<0,001
	5	1	(100)	0	(0)	1,000

El tipo de patrón mamográfico y signo radiológico, no tuvieron valor predictivo para la infravaloración de cáncer de mama, aunque los 3 casos de carcinoma confirmados fueron grupos de microcalcificaciones. Aunque las lesiones encuadrables en las categorías 3, 4A y 4B no tuvieron valor predictivo para la infravaloración de cáncer de mama, las clasificadas como categoría 4C (figura 36) sí se asociaron de manera significativa con la existencia de cáncer ($p < 0,001$).

El tamaño medio de las lesiones biopsiadas fue de 13,5 mm (rango de 3-40 mm). Se observó una diferencia estadísticamente significativa para la existencia de una infravaloración histológica en las lesiones de tamaño igual o mayor a 16 mm ($p=0,009$).

- **PARÁMETROS DE LA BAV**

La siguiente tabla muestra la distribución de las variables recogidas para la BAV en la población de estudio. En 7 de los 45 casos de BAV, la AEP se asoció a otra lesión de riesgo (6 HLA y un CLIS) (tabla 9).

Tabla 9. Correlación de la variables del procedimiento de BAV con el resultado histológico (benigno o cáncer) confirmado por cirugía o seguimiento.

Variable		Benigno		Cáncer		p
		n	%	n	%	
Tipo de BAV	BAV-ST	31	(91)	3	(9)	0,565
	BAV-ECO	11	(100)	0	(0)	
Nº de muestras		Mediana (p25-p75)		22 (6 - 60)		0,826
Nº de muestras con calcio		Mediana (p25-p75)		4 (0-14)		0,050
Extirpación de microcalcificaciones	Completa	13	(100)	0	(0)	0,270
	Parcial	18	(85)	3	(15)	
Lesión de riesgo asociada	Sí	6	(86)	1	(14)	0,406
	No	36	(95)	2	(5)	

El número de muestras totales extraídas y la existencia de una lesión de riesgo asociada no estuvieron relacionadas con la infravaloración de cáncer de mama. Sin embargo, los 3 casos de infravaloración histológica ocurrieron en tres procedimientos de BAV-ST con extirpación parcial de grupos extensos de microcalcificaciones (de 27, 35 y 40 mm), en los que paradójicamente se obtuvo un mayor número de muestras con microcalcificaciones respecto a los casos en los que no se confirmó la existencia de un carcinoma.

En los 21 casos en los que solo se consiguió una extirpación parcial de las microcalcificaciones, únicamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la infravaloración de cáncer de mama en las lesiones de un tamaño igual o mayor de 16 mm ($p=0,042$) (tabla 10).

Tabla 10. Correlación de la variables de imagen y del procedimiento de BAV en los casos de extirpación parcial de microcalcificaciones con el resultado histológico (benigno o cáncer) confirmado por cirugía o seguimiento.

Variable		Benigno		Cáncer		p
		n	%	n	%	
Tamaño	< 16 mm	13	(100)	0	(0)	0,042
	≥ 16 mm	5	(73)	3	(27)	
Categoría BIRADS	4A	4	(100)	0	(0)	0,973
	4B	7	(100)	0	(100)	0,724
	4C	6	(67)	3	(33)	0,486
	5	1	(100)	0	(0)	0,560
Nº de muestras						
Mediana (p25-p75)		22 (16-31,5)		26 (11- -)		0,826
Nº de muestras con calcio*	< 6	10	(100)	0	(0)	0,211
	≥ 6	7	(70)	3	(30)	

* No se dispuso de la variable "nº de muestras con calcio" en un caso.

Se realizó también un análisis multivariante mediante regresión logística, seleccionando para el modelo 1.0 ENTER 4 variables (antecedentes personales de cáncer de mama, tamaño de la lesión, extirpación parcial o completa de las microcalcificaciones y categoría BIRADS) y para el modelo 1.1 CONDICIONAL HACIA ATRÁS 1 variable (categoría BIRADS) (tabla 11). Los modelos clasificaron correctamente los casos en el 96,77% y 96,8%, respectivamente.

Tabla 11. Evaluación de los dos modelos predictivos multivariantes

Modelo	% Clasificación Correcta	-2 log de la verosimilitud	R2 de Cox y Snell	R2 Nagel Kerke	P Hosmer & Lemeshow
Modelo 1.0-ENTER					
A.Personales Ca.mama					
Tamaño	96,77%	3,819	0,401	0,852	1,000
Extirpación microcalcif					
BIRADS					
Modelo 1.1 ATR.COND					
Tamaño	96,8%	4,499	0,388	0,824	1,000
BIRADS					

En términos de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC), los modelos mostraron los datos reflejados en la tabla 12.

Tabla 12. Capacidad predictiva de los modelos

Modelo	Sensibilidad	Especificidad	AUC*
Modelo 1.0-ENTER			
4 variables	100%	96,43%	98,8%
Modelo 1.1 ATR.COND			
2 variables	100%	96,4%	95,8%

De los resultados expuestos en la tabla 12, se puede concluir que no existen diferencias entre ambos modelos, por lo que un modelo predictivo sencillo para aquellos casos de biopsia de microcalcificaciones con resultado de AEP que únicamente incluya la categoría BIRADS y el tamaño de la lesión sería capaz de predecir la posibilidad de una infravaloración histológica en el 100% de los casos.

3. NEOPLASIA LOBULILLAR (NL)

Con el resultado de NL hubo un total de 51 pacientes, a las que se realizaron 52 procedimientos de BAV (42 BAV-ST y 10 BAV-ECO), 29 con resultado de CLIS y 23 de HLA.

En 32 (22 CLIS y 10 HLA) de los 52 procedimientos (62%) se indicó la extirpación quirúrgica posterior del lecho de la BAV, mediante biopsia quirúrgica dirigida (22 casos) y mastectomía terapéutica por carcinoma sincrónico ipsilateral o profiláctica (9 casos de microcalcificaciones y un caso de nódulo). La indicación de cirugía se estableció por la existencia de antecedentes personales o familiares directos de cáncer de mama (14 casos), la extirpación incompleta de la lesión en 12 casos y en los 6 restantes por discordancia radiopatológica.

En los 20 procedimientos restantes (7 CLIS y 13 HLA) (38%) se indicó seguimiento radiológico (media de 66 meses, rango de 24-109 meses), en 16 casos por una extirpación completa de la lesión y en los 4 restantes porque la paciente o el clínico desestimaron la extirpación quirúrgica.

Solamente en un caso de HLA de los 32 casos de NL en los que se realizó una extirpación quirúrgica se obtuvo un diagnóstico de carcinoma (lobulillar infiltrante) (figura 37). En los 20 casos en los que se realizó seguimiento radiológico no se diagnosticó ningún caso de carcinoma. Por tanto, la tasa global de infravaloración fue del 1,9 % (1/52) (IC: 0,5-10,3) incluyendo las 20 pacientes con un seguimiento radiológico.

Por otra parte, otras 2 pacientes desarrollaron un cáncer de mama sin relación con el foco de NL, uno en la misma mama, a los 12 meses del diagnóstico, y otro en la contralateral, a los 5 años.

- **PARÁMETROS CLÍNICOS Y DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN**

De las 51 pacientes con NL, 48 pacientes (94%) se diagnosticaron tras un estudio de cribado con mamografía, realizado en 4 de ellas por el antecedente de un carcinoma metacrónico en la mama contralateral y en otras cuatro durante el estudio de extensión local por un carcinoma de mama ipsilateral. De las 3 pacientes restantes, que presentaron sintomatología mamaria, 2 consultaron por mastalgia y una por lesión palpable en relación con la lesión biopsiada (tabla 13).

Tabla 13. Distribución de las variables clínicas en la población de estudio.

Variable		n	%
Edad	Media (DE)	50,9 (7,9)	
Historia personal cáncer de mama	No	43	(84)
	Sí	8	(16)
Historia familiar de cáncer de mama	No	38	(75)
	Sí	13	(25)
Sintomatología mamaria	No	48	(94)
	Sí	3	(6)

En 42 de los 52 casos (81%) la lesión biopsiada fue un grupo de microcalcificaciones. De los 10 casos restantes, 8 (15%) fueron nódulos, 1 (2 %) una distorsión de la arquitectura con microcalcificaciones asociadas y el caso restante (2 %) una densidad asimétrica focal con microcalcificaciones (tabla 14).

Tabla 14. Distribución de las variables de imagen en la población de estudio.

Variable		n	%
Patrón mamográfico	Adiposo y medio	21	(40)
	Heterogéneo y denso	31	(60)
Signo	Con microcalcificaciones	44	(85)
	Sin microcalcificaciones*	8	(15)
Tamaño (mm)			
	Media (DE)	13,5 (11,2)	
Categoría BIRADS	3	3	(6)
	4A	15	(29)
	4B	24	(46)
	4C	9	(17)
	5	1	(2)

* incluidos 6 casos de nódulos con resultado histológico de fibroadenoma con CLIS asociado en 5 de ellos y HLA en el restante.

• PARÁMETROS DE LA BAV

La tabla 15 muestra la distribución de las variables recogidas para la BAV en la población de estudio. En 3 de los 52 casos de BAV, la NL se asoció a otra lesión de riesgo (2 CR y 1 AEP). Ninguno de los 29 casos de CLIS correspondió a la variante de “CLIS pleomórfico” o CLIS con necrosis asociada.

Tabla 15. Distribución de las variables del procedimiento de BAV en la población de estudio.

Variable		n	%
Tipo de BAV	BAV-ST	42	(81)
	BAV-ECO	10	(19)
Nº de muestras			
	Mediana (p25-p75)	23 (20-28)	
Nº de muestras con calcio			
	Mediana (p25-p75)	6 (4-8)	
Extirpación de microcalcificaciones	Completa	18	(41)
	Parcial	26	(59)
Lesión de riesgo asociada	Sí	3	(6)
	No	49	(94)

El único caso de infravaloración histológica se trató de una paciente de 65 años con antecedente de carcinoma metacrónico en la mama contralateral, en la que se detectó en un estudio de cribado un grupo de microcalcificaciones de 40 mm de extensión, categoría BIRADS 4B, con una extirpación parcial tras la BAV-ST, con resultado de HLA con una cicatriz radial asociada, y que en la extirpación quirúrgica posterior se asoció a un carcinoma lobulillar infiltrante de 3 mm de extensión (figura 37).

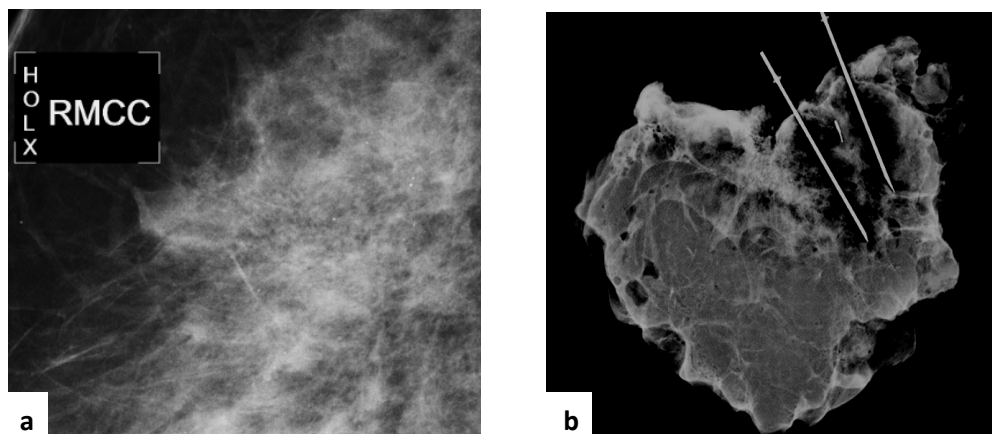


Figura 37. Área de microcalcificaciones categoría BIRADS 4B de 40 mm de extensión (a) con resultado de HLA en la BAV-ST y de carcinoma lobulillar infiltrante en la biopsia quirúrgica (b).

4. CICATRIZ RADIAL (CR)

Con el resultado de CR hubo un total de 31 pacientes, a las que se realizaron 31 procedimientos de BAV (24 BAV-ST y 7 BAV-ECO).

En 28 procedimientos (90%) se indicó un seguimiento radiológico (media de 68 meses, rango de 31-115 meses). En 3 de estas 28 pacientes con un seguimiento inicial de más de dos años, se indicó una biopsia quirúrgica por referir molestias en el lecho de la BAV, por persistencia de la lesión palpable o por aparición de un nódulo BIRADS 5 en la vecindad del lecho de BAV, respectivamente.

En los 3 casos restantes (10%) se realizó una extirpación quirúrgica inmediata del lecho de la BAV mediante una biopsia quirúrgica dirigida por la asociación histológica de la CR con otra lesión de riesgo (2 casos asociados a AEP y uno a HLA).

Sólo en una paciente de las 28 en las que se indicó inicialmente seguimiento radiológico, se diagnosticó un carcinoma (ductal infiltrante) a los 67 meses del procedimiento (figura 38). Por tanto, la tasa global de infravaloración fue del 0 % (0/31) (IC: 0,0-13,1), incluyendo también las pacientes con un seguimiento radiológico de al menos 2 años, al no considerarse el caso de carcinoma diagnosticado a los 67 meses como una infravaloración histológica.

- **PARÁMETROS CLÍNICOS Y DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN**

De las 31 pacientes con CR, 26 (84%) se diagnosticaron tras un estudio de cribado con mamografía. Las 5 pacientes que presentaron sintomatología mamaria consultaron por una lesión palpable en relación con la lesión biopsiada.

Las tablas 16 y 17 muestran las variables clínicas y de imagen recogidas en la población de estudio.

Tabla 16. Distribución de las variables clínicas en la población de estudio.

Variable		n	%
Edad		Media (DE)	49,8 (8,4)
Historia familiar de cáncer de mama	No	27	(87)
	Sí	4	(13)
Sintomatología mamaria	No	26	(84)
	Sí	5	(16)

Tabla 17. Distribución de las variables de imagen en la población de estudio.

Variable		n	%
Patrón mamográfico	Adiposo y medio	15	(48)
	Heterogéneo y denso	16	(52)
Signo	Distorsión	17	(55)
	Microcalcificaciones	11	(35)
	Nódulo	3	(10)
Tamaño (mm)			
	Media (DE)	15,2 (9,8)	
Categoría BIRADS	4A	8	(26)
	4B	12	(39)
	4C	11	(35)

- **PARÁMETROS DE LA BAV**

La tabla 18 muestra la distribución de las variables recogidas para la BAV en la población de estudio.

Tabla 18. Distribución de las variables del procedimiento de BAV en la población de estudio.

Variable		n	%
Tipo de BAV	BAV-ST	24	(77)
	BAV-ECO	7	(23)
Nº de muestras			
	Mediana (p25-p75)	21 (15-33)	
Nº de muestras con calcificaciones			
	Mediana (p25-p75)	6 (4-10)	
Extirpación de microcalcificaciones	Completa	4	(36)
	Parcial	7	(64)
Extirpación de distorsión	Completa	4	(24)
	Parcial	13	(86)
Lesión de riesgo asociada	Sí	3	(10)
	No	28	(90)

El único caso de carcinoma fue el de una paciente de 51 años sin antecedentes familiares ni personales de cáncer de mama, en la que se detectó en una mamografía de cribado una distorsión de 18 mm de diámetro, categoría BIRADS 4C, con resultado

de CR sin otra lesión de riesgo asociada tras una extirpación parcial en la BAV-ST. A los 67 meses se detectó en un estudio de cribado con mamografía un nódulo BIRADS 5 de nueva aparición, en las proximidades del lecho de la BAV-ST, que fue biopsiado con resultado de carcinoma ductal infiltrante (figura 38).

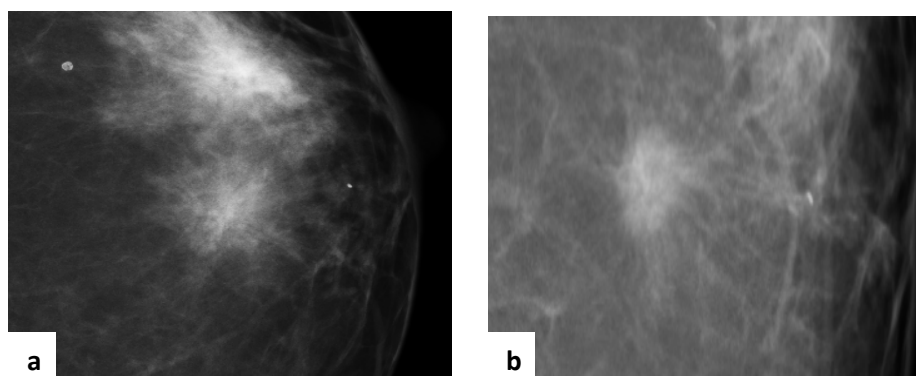


Figura 38. Distorsión categoría BIRADS 4C de 18 mm de diámetro con resultado de CR en la BAV-ST, año 2005 (a). Nódulo BIRADS 5 en las proximidades del lecho de la BAV-ST, biopsiado con BAG-ECO con resultado de carcinoma ductal infiltrante, año 2011 (b).

5. PAPILOMA INTRADUCTAL (PI)

Con el resultado de PI hubo un total de 72 pacientes, a las que se realizaron 78 procedimientos de BAV (67 BAV-ECO y 11 BAV-ST). Histológicamente, 74 fueron papilomas benignos (PB) y 4 papilomas con atipias (PA).

5.1 PAPILOMA BENIGNO (PB)

Con el resultado de PB hubo un total de 68 pacientes, a las que se realizaron 74 procedimientos de BAV (64 BAV-ECO y 10 BAV-ST). En 62 pacientes se biopsió una única lesión y en las 6 restantes, dos lesiones diferentes.

En 8 de estos 74 procedimientos (11%) se indicó la extirpación quirúrgica posterior del lecho de la BAV mediante biopsia quirúrgica dirigida: en 4 casos por extirpación incompleta de la lesión, en 3 por la persistencia de la sintomatología y en el caso restante por discordancia radiopatológica. En ninguno de estos casos la cirugía demostró la existencia de carcinoma.

En los 66 procedimientos restantes (89%) se indicó seguimiento radiológico (media de 62 meses, rango de 24-143 meses). Sin embargo, en 8 pacientes con 9 procedimientos, se indicó, más allá de transcurridos 6 meses de realizada la BAV, una biopsia quirúrgica por aparición de una lesión palpable en el lecho de la BAV (6 casos), por recidiva de la lesión extirpada (2 casos) o por recidiva de la secreción mamaria (1 caso). En una de estas 8 pacientes, con un nódulo de 25 mm, la cirugía realizada a los 22 meses reveló un carcinoma en el lecho de la BAV (figura 39).

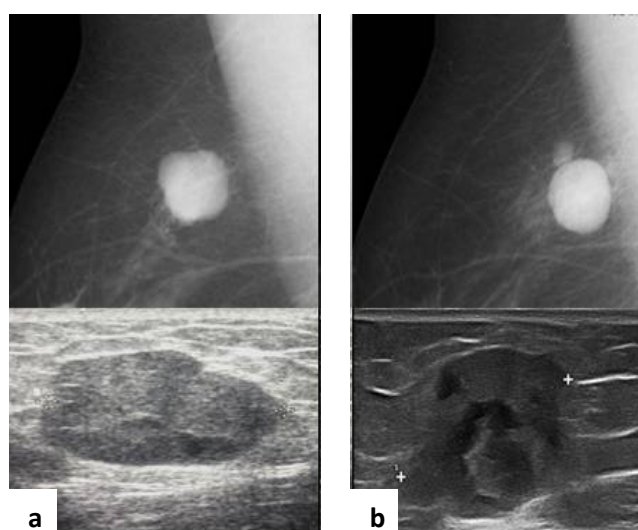


Figura 39. Nódulo categoría BIRADS 4C de 25 mm de diámetro con resultado de papiloma benigno en la BAV-ECO (a). A los 22 meses, nuevo nódulo BIRADS 4C en el lecho de la biopsia, con resultado de carcinoma papilar infiltrante (b).

En otras 3 pacientes (con 4 procedimientos), se demostró la existencia de un carcinoma en el lecho de la BAV o en su vecindad, en las biopsias quirúrgicas realizadas mas allá de los 24 meses de seguimiento. Sin embargo, en una revisión detallada de los procedimientos en estas tres pacientes, se apreció un manejo inadecuado tras la BAV en 3 casos con microcalcificaciones y una más que probable extirpación incompleta de un nódulo de 32 mm (al no haber acudido a los controles de seguimiento) en el caso restante, por lo que finalmente estos 4 casos fueron considerados como infravaloraciones histológicas (figura 40).

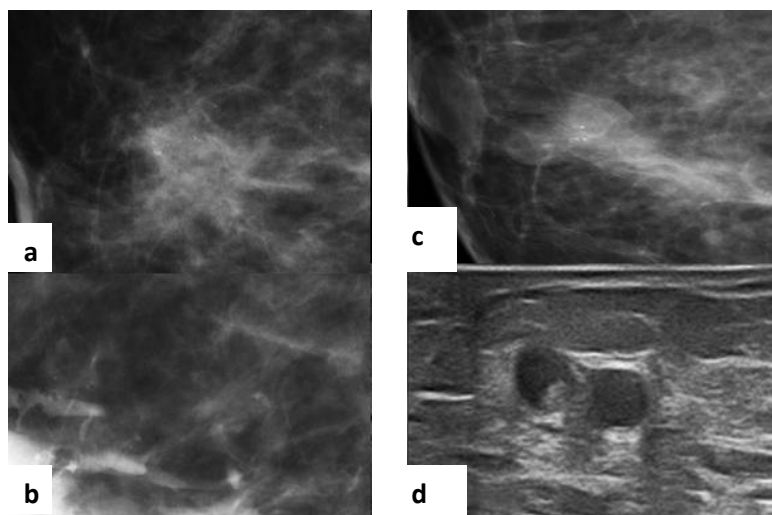


Figura 40. Grupo de microcalcificaciones categoría BIRADS 4C de 4 mm de extensión en una paciente con secreción (a) y una galactografía con múltiples defectos de repleción, categoría GICS 5, con resultado de papiloma benigno en la BAV-ECO (b). A los 29 meses, aumento del número de microcalcificaciones (c) y aparición de un nuevo nódulo BIRADS 4C en el lecho de la biopsia, con resultado de carcinoma ductal infiltrante (d).

Por tanto, la tasa global de infravaloración para cáncer de mama fue de 6,7 % (5/74) (IC: 2,6 - 15,2), incluyendo tanto las pacientes con confirmación quirúrgica posterior como aquellas con un seguimiento radiológico de al menos 2 años. Sin embargo, si se excluyeran estos 4 casos en los que existió un manejo inadecuado desde el punto de vista radiológico, la tasa de infravaloración sería de 1,4% (1/74) (IC:<0,01 - 7,9).

Por otra parte, otras 3 pacientes desarrollaron un cáncer de mama sin relación con el foco de PB, dos en la misma mama, a los 3 y 4 años respectivamente, del diagnóstico del papiloma, y la otra en la mama contralateral, a los 3 años de este diagnóstico.

- **PARÁMETROS CLÍNICOS Y DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN**

De las 68 pacientes diagnosticadas de PB, 26 pacientes con 27 lesiones (38%) se diagnosticaron tras una mamografía de cribado, realizada en una de ellas por el antecedente de un carcinoma metacrónico en la mama contralateral y en otra, durante el estudio de extensión local por un carcinoma de mama ipsilateral. Las

restantes 42 pacientes (con 47 PB)(62%), consultaron por sintomatología mamaria: lesión palpable (13 pacientes), secreción patológica por el pezón (27 pacientes) y mastalgia (2 pacientes) (tabla 19).

Tabla 19. Correlación de las variables clínicas con el resultado histológico (benigno o cáncer) confirmado por cirugía o seguimiento.

Variable		Benigno		Cáncer		p
		n	%	n	%	
Edad		Media (DE)	48,3 (11,4)	62,2 (13,4)		0,038
Historia personal cáncer de mama*	No	52	(95)	3	(5)	1,000
	Sí	2	(100)	0	(0)	
Historia familiar de cáncer de mama**	No	52	(95)	3	(5)	0,527
	Sí	10	(91)	1	(9)	
Sintomatología mamaria	No	41	(98)	1	(2)	0,152
	Sí	23	(89)	3	(11)	

* Excluidas pacientes con historia familiar de cáncer de mama (n=11).

** Excluidas pacientes con historia personal de cáncer de mama (n=2).

La media de edad de las pacientes en las que existió una infravaloración histológica fue significativamente superior a la de aquellas en las que se confirmó un resultado histológico benigno ($P=0,038$). Sin embargo, la existencia de antecedentes personales o familiares de primer grado con cáncer de mama y la presencia de sintomatología mamaria no tuvieron valor predictivo para la existencia de cáncer de mama.

En la tabla 20 se muestran las variables de imagen recogidas en la población de estudio. En 62 de las pacientes (con 68 PB) se realizó una mamografía (26 de ellas fueron mamografías de cribado) y en las 6 pacientes restantes, solo se realizó ecografía al ser menores de 35 años.

Tabla 20. Correlación de las variables de imagen con el resultado histológico (benigno o cáncer) confirmado por cirugía o seguimiento.

Variable		Benigno		Cáncer		p
		n	%	n	%	
Patrón mamográfico	Adiposo y medio	33	(92)	3	(8)	1,000
	Heterogéneo y denso	30	(94)	2	(6)	
Signo Mamografía + ecografía	Nódulo	59*	(97)	2	(3)	0,431
	Microcalcificaciones	7	(70)	3	(30)	0,051
	Distorsión	2	(100)	0	(0)	1,000
	Asimetría	1	(100)	0	(0)	1,000
	Galactografía					
	Defecto de repleción	17	(94)	1	(6)	1,000
	Stop galactofórico	5	(100)	0	(0)	1,000
Semiología						
	En mamografía y galactografía/ecografía	32	(86)	5	(14)	0,054
	Sólo visible en galactografía/ecografía	37	(100)	0	(0)	
Localización	Central	34	(92)	3	(8)	1,000
	Periférico	35	(95)	2	(5)	
Tamaño						
	Media (DS)		10,3 (6,9)		14,4 (11,8)	0,967
Categoría BIRADS	3	6	(100)	0	(0)	1,000
	4A	45	(100)	0	(0)	0,088
	4B	13	(93)	1	(7)	1,000
	4C	5	(56)	4	(44)	0,004

* incluidas las 23 lesiones intraductales identificadas primero en la galactografía

El tipo de patrón mamográfico no tuvo un valor predictivo para la infravaloración de cáncer de mama. En cuanto a la semiología, se observó una asociación estadísticamente significativa con la existencia de cáncer de mama en aquellos PB que se manifestaron en mamografía ($p=0,054$), fundamentalmente como microcalcificaciones ($p=0,051$). Sin embargo, la localización del PB no tuvo valor predictivo para la infravaloración histológica.

El tamaño medio de las lesiones biopsiadas fue superior en los casos de infravaloración histológica, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

Aunque las lesiones encuadrables en las categorías 3, 4A, y 4B no tuvieron valor predictivo para la infravaloración de cáncer de mama, las clasificadas como 4C sí se asociaron de manera significativa con la existencia de carcinoma ($p=0,004$).

- **PARÁMETROS DE LA BAV**

La tabla 21 muestra la distribución de las variables recogidas para la BAV en la población de estudio.

Tabla 21. Correlación de la variables del procedimiento de BAV con el resultado histológico (benigno o cáncer) confirmado por cirugía o seguimiento.

Variable	Benigno		Cáncer		p
	n	%	n	%	
Tipo de BAV					
BAV-ST	8	(80)	2	(20)	0,132
BAV-ECO	61	(95)	3	(5)	
Nº de muestras					
Mediana (p25-p75)	14 (8-25,8)		18 (10-30,5)		0,645
Nº de muestras con calcio					
Mediana (p25-p75)	5 (1,25-7,5)		2 (1- -)		0,279
Extirpación de la lesión en BAV-ECO					
Parcial	4	(80)	1	(20)	0,151
Completa	58	(98)	1	(2)	
Extirpación de la lesión en BAV-ST					
Parcial	3	(60)	2	(40)	1,000
Completa	4	(80)	1	(20)	
Extirpación de la lesión (BAV-ST Y BAV-ECO)					
Parcial	7	(70)	3	(30)	0,016
Completa	62	(97)	2	(3)	

De todas las variables estudiadas, la única que tuvo valor predictivo para la infravaloración de carcinoma fue el grado de extirpación.

Se realizó también un análisis multivariante mediante regresión logística, seleccionando para el modelo 1.0 ENTER 4 variables (edad, tamaño de la lesión, manifestación del papiloma como microcalcificaciones y categoría BIRADS) y para el

modelo 1.1 CONDICIONAL HACIA ATRÁS 1 variable (categoría BIRADS) (tabla 22). Los modelos clasificaron correctamente los casos en el 95,89% y 97,26%, respectivamente.

Tabla 22. Evaluación de los dos modelos predictivos multivariantes

Modelo	% Clasificación Correcta	-2 log de la verosimilitud	R2 de Cox y Snell	R2 Nagel Kerke	P Hosmer & Lemeshow
Modelo 1.0-ENTER					
Edad					
Tamaño	95,89%	16,867	0,235	0,599	0,9998
Microcalcificaciones					
BIRADS					
Modelo 1.1 ATR.COND					
BIRADS	97,26%	20,665	0,195	0,495	0,0877

En términos de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC), los modelos mostraron los datos reflejados en la tabla 23.

Tabla 23. Capacidad predictiva de los modelos

Modelo	Sensibilidad	Especificidad	AUC*
Modelo 1.0-ENTER			
4 variables	60%	98,53%	96,5%
Modelo 1.1 ATR.COND			
1 variable	80%	91,2%	87,6%

De los resultados expuestos en la tabla 23 se deduce que un modelo predictivo sencillo que incluyera sólo la categoría BIRADS, sería capaz de predecir la posibilidad de una infravaloración histológica en el 80% de los casos.

5.2 PAPILOMA CON ATIPIAS (PA)

Con el resultado de PA hubo 4 pacientes, a las que se realizaron 4 procedimientos de BAV (3 BAV-ECO y 1 BAV-ST).

Debido al resultado de la biopsia percutánea, en las 4 se realizó extirpación quirúrgica posterior del lecho de la BAV mediante biopsia quirúrgica dirigida, con resultado de

CDIS y carcinoma ductal infiltrante en dos casos microcalcificaciones, uno de ellos con defectos de repleción asociados en la galactografía (figura 41).

Por tanto, la tasa global de infravaloración de cáncer de mama fue de 50% (2/4) (IC:6,8-93,2).

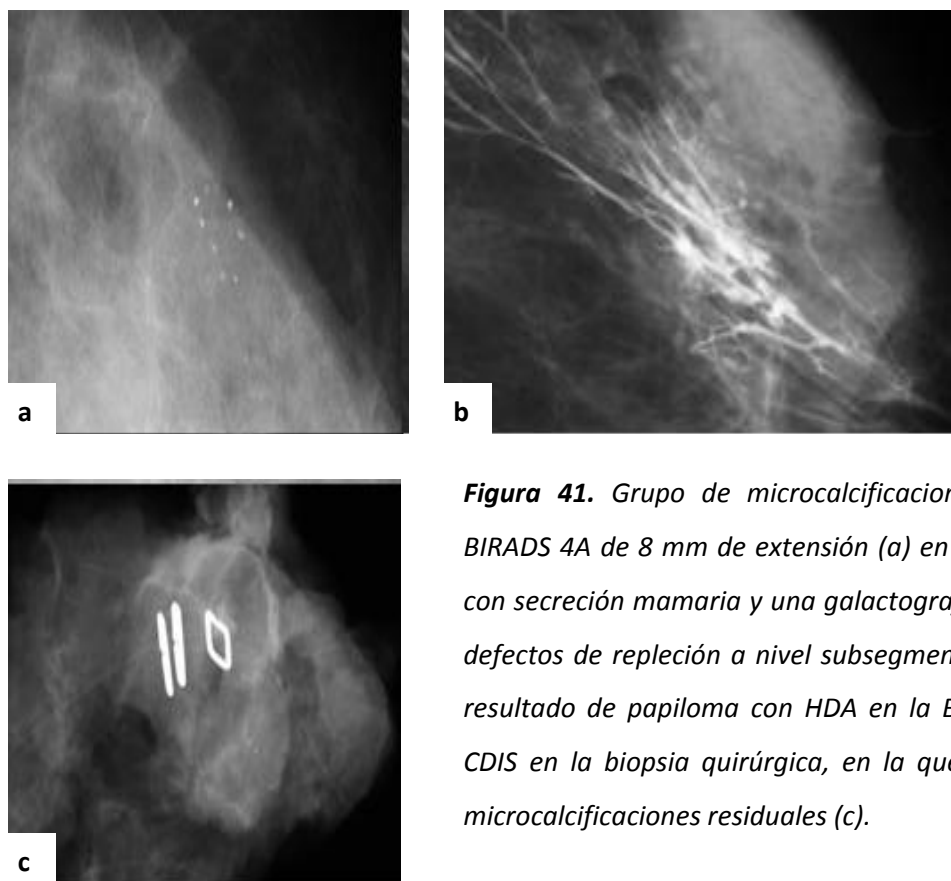


Figura 41. Grupo de microcalcificaciones categoría BIRADS 4A de 8 mm de extensión (a) en una paciente con secreción mamaria y una galactografía con varios defectos de repleción a nivel subsegmentario (b), con resultado de papiloma con HDA en la BAV-ECO y de CDIS en la biopsia quirúrgica, en la que se aprecian microcalcificaciones residuales (c).

- **PARÁMETROS CLÍNICOS Y DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN**

Todas las pacientes presentaron una secreción patológica, en dos casos asociada a una lesión palpable. Una de ellas tenía el antecedente de un carcinoma metacrónico en la mama contralateral (tabla 24).

Tabla 24 . Distribución de las variables clínicas en la población de estudio.

Variable		n	%
Edad			
	Media (DE)	62,5 (16,4)	
Historia personal cáncer de mama	No	3	(75)
	Sí	1	(25)
Historia familiar de cáncer de mama	No	3	(75)
	Sí	1	(25)
Sintomatología mamaria	No	0	(0)
	Sí	4	(100)

En la tabla 25 se muestran las variables de imagen recogidas en la población de estudio. En las 4 pacientes se realizó una mamografía, galactografía posterior (en dos) y una ecografía complementaria (en 3).

Tabla 25. Distribución de las variables de imagen en la población de estudio.

Variable		n	%
Patrón mamográfico			
	Adiposo y medio	3	(75)
	Heterogéneo y denso	1	(25)
Signo	Mamografía + ecografía	Nódulo	2 (50)
		Microcalcificaciones	2 (50)
	Galactografía	Defecto de repleción	2 (100)
Localización	Central	2	(50)
	Periférico	2	(50)
Tamaño (mm)			
	Media (DE)	19,8 (19,8)	
Categoría BIRADS	4a	2	(50)
	4b	2	(50)

- **PARÁMETROS DE LA BAV**

Las siguientes tablas muestran la distribución del resto de las variables recogidas en la población de estudio (tabla 26).

Tabla 26. Distribución de las variables del procedimiento de BAV en la población de estudio.

Variable		n	%
Tipo de BAV	BAV-ST	1	(25)
	BAV-ECO	3	(75)
Extirpación de la lesión en BAV-US	Parcial	1	(33)
	Completa	2	(67)
Extirpación de la lesión en BAV-ST	Parcial	1	(100)

VI. DISCUSIÓN

Actualmente, existe evidencia científica suficiente para demostrar que el uso continuado de la mamografía reduce la mortalidad por cáncer de mama gracias a una mayor eficacia del tratamiento, cuando se aplica en las fases más precoces de la enfermedad (Tabar L et al. 1995; Duffy SW et al. 2002; Barth RJ et al. 2005; Duffy SW 2014). Por ello, se ha generalizado su uso como técnica de cribado, aunque esto ha tenido como “efecto colateral” un importante incremento en el número de biopsias con resultado de benignidad o de LPR, las cuales se manifiestan en la mayoría de los casos como hallazgos sospechosos de malignidad según la clasificación BIRADS.

La importancia clínica de las LPR quedó demostrada por Dupont y Page ya en el año 1985 (Dupont WD et al. 1985), en un estudio en el que se realizó una revisión de más de 10.500 biopsias de mama con resultado de benignidad, realizadas en 3.300 mujeres durante un período de seguimiento de 17 años. Estos autores, concluyeron que el diagnóstico de una lesión proliferativa sin atipias (26% de todas las biopsias) suponía un incremento de riesgo para cáncer de mama de 1,5 a 2 veces el de la población general. Sin embargo, en el caso del diagnóstico de una lesión proliferativa con atipias (4% de todas las biopsias), éste riesgo era 4 o 5 veces superior al de la población general, y 8 a 10 veces en aquellas pacientes con antecedentes familiares en primer grado de cáncer de mama.

Las LPR no tienen signos radiológicos específicos, por lo que es necesaria la utilización de métodos de biopsia percutánea para la diferenciación con el cáncer de mama. La BAG y la BAV son los métodos de punción mas utilizados con el fin de minimizar en lo posible la realización de biopsias quirúrgicas. Sin embargo, los patólogos pueden encontrar dificultades no solo en la diferenciación de alguna de estas LPR con el CDIS, sino también en definir claramente las características histológicas de algunas de ellas, especialmente aquellas con atipia (Darvishian F et al. 2009), por lo que en general se recomienda la biopsia quirúrgica tras su diagnóstico en una biopsia percutánea.

Aunque en el contexto de los programas europeos de cribado, las biopsias con resultado de LPR se contabilizan como un resultado benigno, algunos autores (Manfrin E et al. 2009) lo consideran inapropiado, y sostienen que es necesario clasificarlas separadamente, con el fin de evaluar su repercusión y valorar su manejo clínico, al tratarse de una subpoblación de mujeres con mayor riesgo para cáncer de mama,

especialmente aquellas diagnosticadas de una LPR con atipia. Este efecto, además, es particularmente importante desde el uso de la mamografía digital, que ha triplicado el diagnóstico de este tipo de lesiones, fundamentalmente por el aumento en la detección de microcalcificaciones (Neal CH et al. 2013).

Desde hace dos décadas, la biopsia percutánea se ha convertido en una herramienta fundamental para el diagnóstico de las lesiones palpables y no palpables de la mama. Aunque en la mayoría de las ocasiones las decisiones de manejo están claras para muchos de los diagnósticos conseguidos con estas técnicas, esto no sucede con las LPR. Aunque estas lesiones representan una pequeña proporción, entre el 5% y 10%, de todas las biopsias percutáneas, su diagnóstico supone un dilema en cuanto a su manejo más apropiado, ya que no existe consenso sobre si se debe recomendar su seguimiento o su inmediata extirpación quirúrgica, pudiendo generarse tanto una “infravaloración de malignidad” en el primer caso, como un “sobretratamiento” en el segundo (Javitt MC 2012). A esta falta de consenso contribuye el hecho de que las tasas de infravaloración histológica publicadas para cada LPR son muy variables, dependiendo fundamentalmente de la metodología de estudio empleada, la selección de pacientes, el tipo de lesión, el método de biopsia, el calibre de la aguja, el tiempo de seguimiento de la paciente e incluso la variabilidad en la interpretación histológica de alguna de ellas, especialmente la AEP, la HDA, y su diferenciación del CDIS (Darvishian F et al. 2009). Además, la infrecuencia de las LPR condiciona que la mayoría de estudios estén limitados por su carácter retrospectivo y la pequeña muestra de pacientes que los componen, lo que limita su significación estadística.

Desde su introducción a principios de la década de los 90 del siglo pasado, la BAG mediante el uso de agujas de corte automático tipo trucut de calibre 14G se ha ido generalizando, y se ha impuesto actualmente como la técnica de elección para la biopsia de lesiones mamarias sospechosas, especialmente aquellas visibles en ecografía. Sin embargo, a pesar de su alta sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de mama, con cifras que oscilan entre el 85% y el 97% (Parker et al. 1993; Liberman L et al. 1998a; Bolívar AV et al. 2005; Crystal P et al. 2005; Sauer G et al. 2005; Schueller G et al. 2008; Youk JH et al. 2008), no está exenta de falsos negativos, del 2% al 7%, a causa de potenciales errores en la obtención de las muestras o por infravaloración de un cáncer

de mama en el caso de un resultado histológico de LPR (Parker SH et al. 1993; Liberman L et al. 1994; Liberman L et al. 1995; Liberman L et al. 1998a; Fajardo LL et al. 2004; Margolin FR et al 2001; Smith DN et al. 2001; Mainiero MB et al. 2002). Aproximadamente, en el 20 al 33% de los casos de diagnóstico de LPR en la BAG se infravalora la presencia de un carcinoma tras la extirpación quirúrgica de la lesión, lo que hace que la BAG no represente una alternativa segura a la cirugía en el diagnóstico de las LPR, especialmente en aquellas con presencia de atipia (Burbank F 1997; Jackman RJ et al. 1997; Lechner MC et al. 1999; Liberman L et al. 1999b; Philpotts LE et al. 1999).

Debido a la posibilidad de resultados falsos negativos o infravaloraciones histológicas con el uso de la BAG, fundamentalmente cuando se biopsian microcalcificaciones, a mediados de los años 90 se desarrollaron los sistemas de BAV. Su principal ventaja es que permiten adquirir múltiples muestras de tejido de mayor tamaño y calidad que las que se obtienen con la BAG (el peso de una muestra de BAG de 14G es de 17 mg, mientras que el de la BAV 11G es de unos 94 mg), lo que se traduce en una disminución muy significativa en las tasas de falsos negativos y de infravaloraciones histológicas. Sin embargo, el problema no se ha resuelto completamente, ya que múltiples estudios han demostrado que con la BAV siguen existiendo infravaloraciones histológicas en las LPR, aunque en un número significativamente más reducido que con la BAG.

La **hiperplasia ductal atípica** es una lesión caracterizada por una proliferación de células epiteliales con características citológicas similares a las del CDIS pero que, o bien no presentan las peculiaridades arquitecturales propias del mismo, o si las presentan, tienen una extensión limitada, no superior a 2 mm o a 2 espacios ductales separados (Page DL et al 1985; Page DL et al. 1992; Tavassoli FA et al. 1990; Tavassoli FA 1992).

En las pruebas de imagen, se suele expresar como un grupo de microcalcificaciones sospechosas de malignidad (categorías BIRADS 4 y 5), obteniéndose un diagnóstico de HDA en aproximadamente de 5% a 10% de las biopsias percutáneas realizadas por este motivo. Con mucha menor frecuencia, la HDA se asocia a nódulos, distorsiones

arquitecturales o densidades asimétricas (Darling ML et al. 2000; Grady I et al 2005; Ko E et al 2008).

Las tasas de infravaloración histológica en la cirugía tras el diagnóstico de HDA en una BAG son muy elevadas, oscilando en la mayoría de las series publicadas entre el 45% y 55% (Liberman L et al. 1995; Dershaw DD et al. 1996; Burbank F 1997; Jackman RJ et al. 1997; Darling ML et al. 2000), por lo que hay unanimidad en la necesidad de realizar una biopsia quirúrgica tras su diagnóstico cuando se emplea este procedimiento. Sin embargo, en la actualidad la BAV-ST es el procedimiento de biopsia habitual fundamentalmente en el caso de microcalcificaciones sospechosas, siendo menos utilizado en nódulos, asimetrías y distorsiones que no son visibles en ecografía (Meyer JE et al. 1997; Heywang-Köbrunner SH et al. 1998; Liberman L et al. 1998c; Kettritz U et al. 2004). En los estudios publicados, las tasas de infravaloración tras el diagnóstico de HDA en una BAV oscila entre el 4% y 33% (tabla 27).

En este estudio, la prevalencia de la HDA en la BAV fue del 4%, empleándose una cánula del calibre 11G en 87 de los 88 casos. La tasa global de infravaloración fue del 10,2 % incluyendo las 4 pacientes con seguimiento radiológico (11% si solo se consideran las 84 pacientes con confirmación quirúrgica). Este porcentaje de infravaloración es uno de los más bajos reportados en la literatura (tabla 27). Las razones que justifican ésta tasa de infravaloración se relacionan con la técnica de BAV empleada, en la que se procura la obtención de un mayor número de muestras que hace que el error de muestreo sea menos probable, lo que es especialmente importante en el caso de la HDA, al tratarse de una lesión “compleja” de diagnosticar desde el punto de vista anatomopatológico. A la vista de las tasas de infravaloración publicadas, se considera generalmente que, a pesar de su significativo menor número en comparación con la BAG, es necesario realizar una biopsia quirúrgica posterior para descartar la existencia de un carcinoma en el lecho de la BAV.

Tabla 27 . Tasas de infravaloración de HDA en BAV con confirmación quirúrgica.

	Nº Casos	Nº casos operados	Infravaloración (%)
Liberman L et al. 1998c	12	10	10 (1/10)
Adrales G et al. 2000	90	62	15 (9/62)
Darling ML et al. 2000	NE*	86	19 (16/86)
Philpotts LE et al. 2000	26	26	23 (6/26)
Gal-Combos EC et al. 2002	102	79	4 (3/79)
Jackman RJ et al. 2002	131	104	21 (22/104)
Liberman L et al. 2002	57	49	22 (11/49)
Sneige N et al. 2003	42	42	7 (3/42)
Winchester DJ et al. 2003	77	65	17 (11/65)
Bedei L et al. 2006	47	17	12 (2/17)
Travade A et al. 2006	62	31	19 (6/31)
Sohn V et al. 2007a	88	78	18 (14/78)
Forgeard C et al. 2008	300	116	25 (29/116)
Teng-Swan Ho J et al. 2008	70	61	23 (14/61)
Wagoner MJ et al. 2009	201	123	18 (22/123)
Kohr JR et al. 2010	112	101	20 (20/101)
Penco S et al. 2010	99	46	28 (13/46)
Ancona A et al. 2011	177	98	19 (19/98)
Deshaies I et al. 2011	301	294	27 (81/294)
Nguyen CV et al. 2011	NE	75	11 (8/75)
Villa A et al. 2011	102	67	12 (8/67)
Dominici L et al. 2012	NE	129	28 (36/129)
Caplain A et al. 2014	124	53	28 (15/53)
Youn I et al. 2014	35	27	33 (9/27)
<u>Este estudio</u>	88	84	11 (9/84)

*NE: no especificado

No obstante, desde la introducción de la BAV-ST con cánula de calibre 11G, algunos autores (Adrales G et al. 2000; Ely KA 2001; Jackman RJ et al. 2002; Sneige N et al. 2003; Foregard C et al. 2008; Nguyen CV et al. 2010; Ancona A et al. 2011; Villa A et al. 2011; Caplain A et al. 2014) han sugerido que existen varios factores de carácter clínico-radiológico (historia familiar de cáncer de mama, categoría BIRADS, tamaño de la lesión, calibre de la cánula, número de muestras y grado de extirpación de las microcalcificaciones) y otros asociados a los hallazgos histológicos (grado de atipia, número de focos de HDA y presencia de necrosis), que influyen en los porcentajes de infravaloración obtenidos, permitiendo seleccionar subgrupos de pacientes en las que estas tasas puedan ser lo suficientemente bajas como para poder evitar la cirugía e indicar un seguimiento radiológico (al igual que en las lesiones de la categoría BIRADS 3). En la elaboración de este estudio solamente se consideraron los criterios de tipo clínico-radiológico, incluyendo aquellos ligados al tipo de técnica de biopsia y grado de extirpación de las microcalcificaciones. La naturaleza retrospectiva de este trabajo no permitió evaluar los factores de carácter histológico asociados a la HDA, principalmente el grado de atipia, número de focos de HDA en las muestras y presencia de necrosis, así como la relación entre las microcalcificaciones visibles radiológicamente y aquellas que determinan exactamente en la histología, la presencia de la HDA.

En el presente estudio existieron 3 variables que se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la existencia de una infravaloración histológica: el tamaño de la lesión, la categoría BIRADS 4C o 5 y la extirpación completa de la misma, en los casos de microcalcificaciones. Probablemente, uno de los factores más determinantes que contribuyen a reducir los porcentajes de infravaloración de la HDA en la BAV-ST es la extirpación completa de las microcalcificaciones tras la biopsia. En la tabla 28, se muestran los porcentajes de infravaloración de HDA publicados en la literatura, en aquellos casos con extirpación completa de las microcalcificaciones.

Tabla 28 . Tasas de infravaloración de HDA en una BAV tras la extirpación completa de las microcalcificaciones.

	Cánula	Nº Muestras	Infravaloración (%)	
Liberman L et al. 1998c	11G	14	0	(0/6)
Adrales G et al. 2000	11G	6	0	(0/23)
Philpotts LE et al. 2000	11G	12-13	0	(0/12)
Jackman RJ et al. 2002	11G	>12	8	(3/36)
Liberman L et al. 2002	11G	15	19	(6/32)
Sneige N et al. 2003	11G	15	0	(0/16)
Forgeard C et al. 2008	11G	16	0*	(0/17)
Teng-Swan Ho J et al. 2008	11G	6-10	16,7	(6/36)
Zografos G et al. 2008	11G	96	0	(0/25)
Wagoner MJ et al. 2009	11, 14G	10	0**	(0/25)
Kohr JR et al. 2010	9, 11G	NE***	12****	(2/17)
Penco S et al. 2010	8, 11G	NE	6,7	(1/15)
Nguyen CV et al. 2011	9, 11, 14G	8	2	(1/42)
Villa A et al. 2011	11G	12	0	(0/26)
Este estudio	11G	22	0	(0/32)

*Tamaño < 6mm

**HDA con < 2 focos

***NE: no especificado

**** HDA con < 3 focos

Como se observa en la tabla 28, hay numerosos estudios que confirman que cuando se consigue una extirpación completa, los porcentajes de infravaloración son muy bajos (Nguyen CV et al. 2011) o inexistentes (Liberman L et al. 1998c; Adrales G et al. 2000; Philpotts LE et al. 2000; Sneige N et al. 2003; Forgeard C et al. 2008; Zografos G et al. 2008; Wagoner MJ et al. 2009; Villa A et al. 2011). En este estudio, no se observaron infravaloraciones en los 32 casos de microcalcificaciones en los que se consiguió una extirpación completa tras la BAV, con una media de 22 muestras por procedimiento, cifra superior a la obtenida en la mayoría de las series publicadas. Aunque de manera

intuitiva pueda creerse que con un mayor número de muestras adquiridas existen menos posibilidades de infravaloración (Zografos G et al. 2008), en este estudio esta variable no tuvo significación estadística. Otros autores (Philpotts LE et al. 2000; Winchester DJ et al. 2003) también han demostrado que la obtención de un mayor número de muestras no tiene una relación estadísticamente significativa con la posibilidad de infravaloración, ya que puede no representar un adecuado muestreo de la lesión objeto de la biopsia. Sin embargo, y en contraposición a los resultados de este trabajo, algunas series no reportan diferencias significativas en las tasas de infravaloración comparando aquellas pacientes con una extirpación completa con las que tenían microcalcificaciones residuales (Eby PR et al. 2009; Kohr JR et al. 2010; Penco S et al. 2010; Youn I et al. 2014). Ello puede deberse a que en alguno de estos estudios, aunque paradójicamente se emplearon cánulas de mayor calibre, de 8G y 9G, se obtuvieron un significativo menor número de muestras, unido a que las microcalcificaciones biopsiadas eran de una categoría más sospechosa y existía una menor experiencia tanto de los radiólogos como de los patólogos que analizaron las muestras (Youn I et al. 2014).

Algunos autores han evaluado también la relación entre el tamaño de la lesión biopsiada con BAV con resultado de HDA y la probabilidad de una infravaloración histológica, estableciendo los 10 mm como punto de corte a partir del cual aumenta de forma significativa el riesgo de una infravaloración histológica (Burbank F 1997; Jackman RJ et al. 2002, Sneige N et al. 2003). En este trabajo, solo una de las 45 lesiones de tamaño inferior a los 10 mm fue una infravaloración histológica ($p=0.012$). Esto concuerda con otras publicaciones que también han relacionado el tamaño de la lesión y su grado de extirpación, reportando subgrupos de pacientes con cifras inexistentes de infravaloración histológica cuando las lesiones miden menos de 6 mm o 7 mm, y han sido totalmente extirpadas (Forgeard C et al. 2008; Ancona A et al. 2011; Gümüs H et al. 2013).

Como sucede también en otras series publicadas (Hoang JK et al. 2008; Villa A et al. 2011; Gümüs H et al. 2013), en el presente estudio se encontró una relación estadísticamente significativa entre la posibilidad de una infravaloración histológica y la categoría BIRADS, en nuestro caso las categorías 4C y 5. Sin embargo, otros autores,

aunque reportan también una mayor frecuencia de infravaloraciones según aumenta el grado de sospecha de las microcalcificaciones, esta relación no alcanza a ser estadísticamente significativa (Jackman RJ et al. 2002). En el estudio de Hoang se establece un modelo predictivo multivariante muy similar al de este trabajo, para la BAV de microcalcificaciones con resultado de HDA, que incluye las variables extirpación parcial o completa y la categoría BIRADS, y es capaz de predecir la posibilidad de una infravaloración histológica en el 100% de los casos (Hoang JK et al. 2008).

En cuanto a la influencia de una historia personal o familiar de cáncer de mama, aunque es un factor estadísticamente significativo para la existencia de una infravaloración en algunos estudios (Adrales G et al. 2000; Jackman RJ et al. 2002), esta relación no ha sido observada en el presente trabajo.

Como se dijo anteriormente, en este estudio solo se han considerado factores de tipo clínico y radiológico, entre ellos los ligados al tipo de técnica de BAV y al grado de extirpación de las lesiones, en su mayoría microcalcificaciones. La naturaleza retrospectiva del mismo no hizo posible evaluar aquellos factores de carácter histológico, principalmente el grado de atipia, el número de focos de HDA en las muestras obtenidas y la presencia de necrosis, que pudieran relacionarse también con una infravaloración histológica. Ely, en su serie de 47 casos de HDA diagnosticados tras una BAG con aguja de calibre 11G o 14G, fue el primer autor que relacionó el número de focos de HDA en la muestras obtenidas con la frecuencia de infravaloraciones histológicas (Ely KA et al. 2001). Encontró que cuando la HDA se limitaba a 2 focos como máximo no existía ningún caso y sin embargo, el hallazgo de 4 o más focos de HDA, se relacionó de forma significativa con la posibilidad de una infravaloración. Años más tarde, otros autores también demostraron esta asociación, relacionándola a la vez con el tamaño de la lesión y su grado de extirpación (Forgeard C et al. 2008; Kohr JR et al. 2010; Ancona A et al. 2011; Nguyen CV et al. 2011).

La **atipia epitelial plana** es una lesión proliferativa intraductal que se caracteriza por un agrandamiento de las UTDLs a expensas de la sustitución de las células epiteliales por una o varias capas de células de morfología cuboidal o columnar que muestran un

bajo grado de atipia citológica sin presencia de atipia arquitectural asociada (Schnitt SJ 2004).

Al igual que sucede con la HDA, la AEP en la mamografía suele manifestarse como un grupo de microcalcificaciones sospechosas, generalmente de tipo amorfo (categoría BIRADS 4), aunque en ocasiones su aspecto puede ser también de alta sospecha de malignidad (categoría BIRADS 5). Su prevalencia es de un 4% a un 10% de las biopsias percutáneas realizadas por este motivo (Pandey S et al. 2007). Excepcionalmente, la AEP puede manifestarse como nódulos o distorsiones arquitecturales (Solorzano S et al. 2011).

Aunque existen pocas series referidas al rendimiento de la BAG en la AEP, las tasas de infravaloración histológica en la cirugía tras su diagnóstico oscilan entre un 10% y un 21% (Kunju LP et al. 2007; Rajan S et al. 2011a; Solorzano S et al. 2011; Khoumais NA et al. 2012), por lo que todos los autores unánimemente recomiendan la extirpación quirúrgica posterior tras su diagnóstico con este tipo de procedimiento de biopsia. Sin embargo, las tasas de infravaloración cuando la AEP se diagnostica mediante una BAV, generalmente con guía estereotáxica, son muy inferiores, con un rango muy variable, del 0% al 20% (tabla 29).

El presente estudio, en el que se emplearon cánulas del calibre 11G (38 casos), 12G (4 casos), 8G (2 casos) y 9G (1 caso), la prevalencia de la AEP en la BAV fue del 2%. La tasa global de infravaloración fue del 6,7 % incluyendo las 18 pacientes con seguimiento radiológico (11,1% si solo se consideran los 27 casos con confirmación quirúrgica). Esta tasa de infravaloración está dentro de los límites publicados en la literatura (tabla 29). Al igual que sucede en la HDA, es importante señalar que hay una considerable heterogeneidad entre las series publicadas, fundamentalmente en cuanto al confusiónismo en la terminología empleada y la reproducibilidad interobservador para el diagnóstico anatomopatológico, el calibre de la cánula, el número de muestras obtenidas y la extirpación parcial o completa de la lesión. Como refleja la tabla 29, a pesar de que hay estudios que muestran unas cifras muy bajas o inexistentes de infravaloración (Senetta R et al. 2009; Piubello Q et al. 2009; Noël J et al. 2010; De Mascarel I et al. 2011; Uzouaru I et al. 2012; Becker AK et al. 2013; Ceugnart L et al. 2013; Dialani V et al. 2014), que haría posible la recomendación del seguimiento con

mamografía, otros estudios (David N et al. 2006; Ingegnoli A et al. 2009; Lavoué V et al. 2010; Peres A et al. 2011; Solorzano S et al. 2011; Bianchi S et al. 2012a; Villa A et al. 2013), sugieren la necesidad de realizar una biopsia quirúrgica posterior, ya que los porcentajes de infravaloración oscilan entre un 6% y un 20%.

Tabla 29. Tasas de infravaloración de AEP en BAV con confirmación quirúrgica.

	Nº Casos	Nº casos operados	Infravaloración (%)
David N et al. 2006	59	40	18 (7/40)
Ingegnoli A et al. 2009	18	15	20 (3/15)
Piubello Q et al. 2009	33	20	0 (0/20)
Senetta R et al. 2009	41	36	0 (0/36)
Lavoué V et al. 2010	NE*	54	11 (6/54)
Noël J et al. 2010	62	20	0 (0/20)
De Mascarel I et al. 2011	NE	24	0 (0/24)
Peres A et al. 2011	128	95	11 (10/95)
Solorzano S et al. 2011	22	18	11 (2/18)
Bianchi S et al. 2012a	NE	190	9 (18/190)
Uzoaru I et al. 2012	145	95	3 (3/95)
Becker AK et al. 2013	294	239	4 (10/239)
Ceugnart L et al. 2013	63	52	4 (2/52)
Villa A et al. 2013	142	121	6 (7/121)
Dialani V et al. 2014	37	29	3 (1/29)
<u>Este estudio</u>	45	27	11 (3/27)

*NE: no especificado

Sin embargo, y como también sucede en la HDA, algunos autores han sugerido que podrían existir subgrupos de pacientes en los que las tasas de infravaloración histológica pudieran ser lo suficientemente bajas como para plantear la alternativa del seguimiento radiológico (Piubello Q et al. 2009; Senetta R et al. 2009; Noël J et al. 2010; Ceugnart L et al. 2013; Villa A et al. 2013).

En este estudio existieron 2 variables que se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la existencia de una infravaloración histológica: el tamaño de la lesión biopsiada y la categoría BIRADS 4C, hasta el punto que en el caso de la biopsia de microcalcificaciones, un modelo predictivo que únicamente incluya estas 2 variables, sería capaz de predecir la posibilidad de una infravaloración histológica en el 100% de los casos. Por otra parte, aunque no alcanzó significación estadística, es importante resaltar que no se observó ningún caso de infravaloración cuando la BAV consiguió la extirpación completa de las microcalcificaciones.

La AEP, en más del 90% de los casos, se expresa radiológicamente por un grupo de microcalcificaciones amorfas o heterogéneas, características de la categoría 4 de BIRADS, y muy rara vez lo hace como microcalcificaciones de alta sospecha de malignidad (categoría BIRADS 5) (Piubello Q et al. 2009; Lavoué V et al. 2010; De Mascarel I et al. 2011; Peres A et al. 2011; Solorzano S et al. 2011; Bianchi S et al. 2012a; Khoumais NA et al. 2012). En la mayor parte de los estudios publicados, el factor BIRADS no resulta predictivo de una infravaloración histológica. Sin embargo, en el presente trabajo, los 3 casos de infravaloración histológica se manifestaron en la mamografía como focos de microcalcificaciones de categoría BIRADS 4C, lo cual fue estadísticamente significativo. Bianchi, en su estudio multicéntrico, también observa esta relación estadísticamente significativa, al incrementarse los porcentajes malignidad en las categorías BIRADS superiores (BIRADS 4 y 5) (Bianchi S et al. 2012a). De igual forma, Piubello no tiene ningún caso de infravaloración en 20 grupos de microcalcificaciones, 18 de los cuales fueron de la categoría BIRADS 3 (Piubello Q et al. 2009). Sin embargo, en el estudio de De Mascarel, los 24 casos de microcalcificaciones biopsiados en los que no existió ningún caso de infravaloración en la cirugía, se expresaron radiológicamente por microcalcificaciones categoría BIRADS 4 (19 casos) y BIRADS 5 (5 casos) (De Mascarel I et al. 2011). De forma similar, Ceugnart muestra que la mayor parte de los 52 casos de microcalcificaciones en su estudio fueron de la categoría BIRADS 4 (37 casos) y BIRADS 5 (6 casos) y en el estudio de Villa, 105 de sus 121 casos de microcalcificaciones correspondieron a la categoría BIRADS 4 (Ceugnart L et al. 2013; Villa A et al. 2013).

En cuanto al tamaño de las lesiones, se observó una relación estadísticamente significativa entre el tamaño de la lesión y la frecuencia de infravaloración histológica. En ninguno de los 35 casos de lesiones menores de 16 mm en este estudio se demostró malignidad en la cirugía. Otros autores han demostrado esta relación estadísticamente significativa entre el tamaño y la frecuencia de infravaloración, cuando la lesión tiene un tamaño inferior a los 10 mm (David N et al. 2006; Piubello Q et al. 2009). Ceugnart reporta un solo caso de infravaloración de las 43 lesiones menores de 20 mm, en su gran mayoría microcalcificaciones (Ceugnart L et al. 2013). De forma similar, De Mascarel obtiene una tasa de infravaloración del 0% en 24 casos de microcalcificaciones, 15 de ellas de un tamaño inferior a 20 mm y Solorzano reporta un único caso de infravaloración en 16 grupos de microcalcificaciones menores de 10 mm (De Mascarel I et al. 2011; Solorzano S et al. 2011). Finalmente, Villa consiguió una tasa del 0% de infravaloración en 85 de los 121 casos (70%) de microcalcificaciones que fueron totalmente extirpadas con la BAV, correspondiendo más del 78% de estos 121 casos a lesiones menores de 20 mm (Villa A et al. 2013).

Aunque en este estudio no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de infravaloración de aquellas pacientes con una extirpación completa de las microcalcificaciones de las que tenían microcalcificaciones residuales tras la BAV, es necesario resaltar que no existió ningún caso de infravaloración histológica en los 13 grupos de microcalcificaciones en los que se consiguió una extirpación completa. Al igual que en el caso de la HDA, la extirpación completa de la lesión en la biopsia percutánea es otro de los factores determinantes para conseguir reducir al mínimo, o incluso eliminar, la posibilidad de una infravaloración histológica. Son varios los estudios publicados que demuestran esta relación (tabla 30) y que en consecuencia recomiendan el seguimiento con mamografía a intervalos regulares como alternativa a la biopsia quirúrgica. No obstante, en base a las series publicadas, existe cierto grado de controversia, aunque de menor intensidad que con la HDA, al ser la AEP es una lesión de menor riesgo, sobre cual debe de ser el manejo más apropiado de una paciente con un diagnóstico de AEP en una BAV. Bianchi, en su estudio multicéntrico de 190 pacientes, realizado en 14 departamentos de Anatomía Patológica en Italia, mantiene que es necesaria la biopsia quirúrgica al

encontrar un porcentaje de infravaloración global del 9,5% (Bianchi S et al. 2012a). Sin embargo, es interesante resaltar que en su estudio, las tasas de infravaloración cuando se consigue extirpación completa se reducen al 4%, porcentaje similar al reportado por otros autores que lo consideran lo suficientemente bajo como para evitar la biopsia quirúrgica (Uzoaru con 3,2% y Becker con un 4,2%) (Uzoaru I et al. 2012; Becker Ak et al. 2013). Lavoué recomienda también la biopsia quirúrgica al obtener una tasa de infravaloración histológica del 11% en su serie de 54 pacientes (Lavoué V et al. 2010). Sin embargo, muestra una técnica de biopsia en la que en 35 casos se obtienen menos de 11 muestras por procedimiento, realizándose además la BAV en algunos casos con cánulas de 14G, lo que pudo influir negativamente en las cifras de infravaloración. No obstante, en su serie, como también sucedía con la de Bianchi, cuando se consiguió una extirpación de la lesión superior al 90%, los porcentajes de infravaloración se redujeron al 6%. Solorzano, recomienda también la extirpación quirúrgica posterior debido a una tasa de infravaloración del 11% en su serie de 18 casos de microcalcificaciones biopsiadas con cánulas de 9G y 11G (Solorzano S et al. 2011). Sorprendentemente, a pesar de utilizar grandes calibres, solo consigue extirpación completa en 8 de las 18 lesiones, en su mayor parte además menores de 10 mm, por lo que muy probablemente se utilizó una técnica de BAV “menos agresiva”, con un menor número de extirpaciones completas.

Tabla 30. Tasas de infravaloración de AEP en una BAV tras la extirpación completa de las microcalcificaciones.

	Cánula	Nº Muestras	Infravaloración (%)
David N et al. 2006	8, 11G	NE*	0 (0/12)
Piubello Q et al. 2009	11G	NE	0 (0/16)
Noël J et al. 2010	11G	15	0 (0/42)
Solorzano S et al. 2011	9, 11G	NE	13 (1/8)
Bianchi S et al. 2012a	11G	>12	4 (2/48)
Ceugnart L et al. 2013	8, 11G	15	3 (1/38)
Villa A et al. 2013	9, 11G	12	0 (0/39)
<u>Este estudio</u>	11G	26	0 (0/13)

*NE: no especificado

Rajan plantea la potencial utilidad de la BAV como método de confirmación tras el diagnóstico de AEP en una BAG (Rajan S et al. 2011a). En su serie de 38 casos de AEP diagnosticados con BAG, decide realizar una extirpación posterior de la lesión con BAV en 23 casos y con cirugía en otros 14, obteniendo una tasa global de infravaloración del 19%. Sin embargo, considera que la realización de una BAV tras una BAG con resultado de AEP sin otra lesión de riesgo asociada, sobre todo HDA, puede ser ofrecida como una alternativa a la biopsia quirúrgica.

En la actualidad existen 10 estudios que recomiendan el seguimiento radiológico como una alternativa de manejo válida en aquellas pacientes con un diagnóstico de AEP en una biopsia con sistema BAV (David N. et al. 2006; Piubello Q et al. 2009; Senetta R et al. 2009; Noël J et al. 2010; De Mascarel I et al. 2011; Uzouaru I et al. 2012; Becker AK et al. 2013; Ceugnart L et al. 2013; Villa A et al. 2013; Dialani V et al. 2014). Al igual que en el presente estudio, la mayor parte de ellos muestran unas tasas de infravaloración histológica inexistentes cuando se consigue la extirpación total de las microcalcificaciones (tabla 30).

Becker, en una serie de 239 casos en la que obtuvo una tasa de infravaloración del 4,2%, concluye que este porcentaje es suficientemente bajo para evitar la cirugía (Becker AK et al. 2013). Destaca en su estudio la existencia de un gran número de pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de mama, y recomienda que la indicación de seguimiento con mamografía debe de hacerse únicamente tras la extirpación completa de un grupo de microcalcificaciones que no sea de la categoría 5 de BIRADS, en una paciente que no tenga antecedentes personales o familiares de cáncer de mama. En el presente trabajo, aunque la existencia de antecedentes personales o familiares de cáncer de mama no fue un factor predictivo para la infravaloración histológica, esta variable se ha relacionado en otros estudios con la posibilidad de infravaloración, y debe de considerarse a la hora de decidir el manejo definitivo de estas pacientes (Sudarshan M et al. 2011; Bianchi S et al. 2012a; Ceugnart L et al. 2013).

La **neoplasia lobulillar** es una lesión proliferativa que agrupa a dos entidades histológicas, la HLA y el CLIS, caracterizadas por una proliferación de células pequeñas y monomórficas que en el caso de la HLA afecta a unos pocos acinos de la UTDL y en el CLIS llega a rellenar y distender al menos el 50% de ellos (Page DL 1985).

La NL clásica (exceptuando las variedades más agresivas de CLIS “pleomórfico” y con necrosis) se considera por regla general un hallazgo incidental, resultado en la mayoría de las ocasiones de la biopsia de un grupo de microcalcificaciones que no guardan relación con ésta lesión (Beute BJ et al. 1991; Rosen PP 1997a; Philpotts LE et al. 2000). Sin embargo, en algunas series se ha observado que la NL puede tener su expresión en la mamografía como microcalcificaciones de carácter sospechoso, que se relacionan generalmente con las formas más agresivas del CLIS (Berg WA et al. 2001; Middleton LP et al. 2003; Arpino G et al. 2004; Elsheikh TM et al. 2005; Mercado CL et al. 2006; Londero V et al. 2008).

El diagnóstico en una paciente de una NL, en especial de un CLIS, es importante, ya es uno de los factores de mayor riesgo para el desarrollo en el futuro de cáncer de mama, siendo éste riesgo igual para ambas mamas, al considerarse que la afectación por NL es multicéntrica y bilateral (Chuba PJ et al. 2005; Elsheikh TM et al. 2005). El manejo desde el punto de vista radiológico y clínico de estas pacientes es muy controvertido. En primer lugar, no existe en la actualidad un acuerdo unánime en cuanto al manejo inmediato más apropiado tras su diagnóstico en una biopsia percutánea, pues existe la posibilidad de una infravaloración histológica. Y en segundo lugar, caben otras opciones además de la biopsia quirúrgica o el control periódico con mamografía, como la quimioprevención o incluso la mastectomía bilateral profiláctica (Carson W et al. 1994; Osborne MP et al. 1994; Gump FE et al. 1998).

La prevalencia de la NL, que al igual que la del resto de LPR, ha aumentado en los últimos años sobre todo debido al desarrollo e implantación de las técnicas de biopsia percutánea y a la mayor difusión de la mamografía digital, oscila entre el 0.02% y el 3.3% de las biopsias percutáneas (Philpotts LE et al. 2000; Esserman LE et al. 2007). La prevalencia de esta lesión en este estudio fue del 2,3%, con el empleo de una cánula del calibre 11G (49 casos), del 8G (2 casos) y del 12G en el caso restante.

Las tasas de infravaloración histológica en la cirugía tras el diagnóstico de NL en una BAG oscilan entre el 10% y el 50% (Philpotts LE et al. 2000; Zuiani C et al. 2005; Brem RF et al. 2008; Londero V et al. 2011; Ibrahim N t al. 2012; Niell B et al. 2012), por lo que todos los autores recomiendan la exéresis quirúrgica tras su diagnóstico con este procedimiento de biopsia. Las tasas de infravaloración tras su diagnóstico en una BAV en las series publicadas, oscilan entre el 3% y el 38%, un rango muy variable (tabla 31). En este trabajo, la tasa de infravaloración fue del 1,9 % incluyendo las 20 pacientes con seguimiento radiológico (3,1%, si se incluyen solo los 32 casos con confirmación quirúrgica posterior), cifra que se sitúa entre las más bajas de las series publicadas (tabla 31).

Tabla 31 . Tasas de infravaloración de NL en BAV con confirmación quirúrgica.

	Nº casos	Nº casos operados	Infravaloración (%)
Brem RF et al. 2008	196	109	17 (19/109)
Londero V et al. 2008	22	22	23 (5/22)
Nagi CS et al. 2008	91	45	2 (1/45)
Zografos G et al. 2008	32	29	7 (2/29)
Mulheron B et al. 2009	25	12	0 (0/12)
Penco S et al. 2010	99	47	21 (10/47)
Destounis SV et al. 2012	62	61	33 (20/61)
Ibrahim N et al. 2012	57	29	31 (9/29)
Niell B et al. 2012	NE*	49	16 (8/49)
Shah-Khan MG et al. 2012	143	74	1 (1/74)
Bianchi S et al. 2013	NE	149	17 (25/149)
Chaudhary S et al. 2013	68	68	4 (3/68)
Murray MP et al. 2013	NE	46	7 (3/46)
Meroni S et al. 2014	161	76	16 (12/76)
Parkin CKE et al. 2014	52	11	9 (1/11)
<u>Este estudio</u>	52	32	3 (1/32)

*NE: no especificado

Las grandes diferencias entre las tasas de infravaloración histológica publicadas está en relación fundamentalmente con el tipo de guía de imagen empleado, el calibre de la cánula, la existencia o no de lesiones de riesgo asociadas a la NL, la inclusión o no dentro de las distintas series de las formas agresivas del CLIS (variantes “pleomórfica” y con necrosis asociada), y finalmente, a la consideración o no en los resultados de los casos en los que existía una discordancia radiopatológica.

En éste estudio, a diferencia de algunas series publicadas en las que se utilizan cánulas de calibre 14G o inferior, se emplearon cánulas de grandes calibres (8G, 11G y 12G), con adquisición además de más de 20 muestras por procedimiento. Está establecido que la adquisición de al menos 18 muestras mediante el empleo de cánulas de gran calibre disminuye mucho la posibilidad de una infravaloración histológica, hasta el punto de poder plantear la BAV como alternativa a la biopsia quirúrgica incluso en las variantes más “agresivas” del CLIS (Parkin CK et al. 2014).

La serie del presente estudio se compone de 29 casos de CLIS con signos histológicos de la variante clásica y 23 casos de HLA. Como en otras series (Berg WA et al. 2001; Middleton LP et al. 2003; Arpino G et al. 2004; Elsheikh TM et al. 2005; Mercado CL et al. 2006; Londero V et al. 2008), el signo radiológico más frecuente fue un grupo de microcalcificaciones (81%), en su mayoría perteneciente a las categorías 4A y 4B de BIRADS. El único caso de infravaloración histológica fue una paciente con un grupo de microcalcificaciones categoría BIRADS 4B, con extirpación parcial, con resultado en la BAV de HLA. La tasa de infravaloración obtenida en este estudio es similar a las publicadas por aquellos autores que recomiendan adoptar una actitud conservadora, con seguimiento radiológico en lugar de la biopsia quirúrgica, cuando se consideran únicamente las variantes histológicas “clásicas” de la NL y en la BAV se han adquirido un número suficiente de muestras (en este estudio, un mínimo de 20), generalmente con cánulas de gran calibre, y en pacientes sin discordancia radiopatológica (Provencher L et al. 2012; Shah-Khan MG et al. 2012; Murray MP et al. 2013; Parkin CK et al. 2014). Aunque esta serie no incluye ningún caso de las variantes histológicas “agresivas” del CLIS, existe acuerdo por parte de la mayoría de autores en recomendar una biopsia quirúrgica tras su diagnóstico en una biopsia percutánea (Liberman L et al.

1999b; Hwang H et al. 2008; Nagi CS et al. 2008, Rendi MH et al. 2012; Shah-Khan MG et al. 2012; Chaudhary S et al. 2013; Meroni S et al. 2014).

La discordancia radiopatológica se ha considerado como uno de los principales factores que influyen en la posibilidad de una infravaloración histológica tras el diagnóstico de NL en una biopsia percutánea (Lieberman L et al. 1999b; Middleton LP et al. 2003; Hwang H et al. 2008; Nagi CS et al. 2008, Rendi MH et al. 2012; Shah-Khan MG et al. 2012; Chaudhary S et al. 2013; Parkin CK et al. 2014). En esta serie, aunque se realizó biopsia quirúrgica en 6 casos (5 BAV-ST y 1 BAV-ECO) en los que se consideró que existía discordancia radiopatológica, no hubo ninguna infravaloración histológica. Además, en otros 4 casos, la BAV-ECO se utilizó como método de exéresis percutánea de nódulos categoría BIRADS 3 tras una BAG con resultado de benignidad, obteniéndose un diagnóstico histológico en la BAV de fibroadenoma con NL asociada. En ninguno de estos 4 casos existió una infravaloración histológica tras al menos 2 años de seguimiento. Por tanto, en función de estos resultados, y aunque el número de casos es pequeño, se podría inferir que la BAV-ECO con extirpación completa puede ser una alternativa a la biopsia quirúrgica en los “nódulos” con resultado de NL.

En la tabla 32 se muestran las series publicadas que proponen el seguimiento radiológico como alternativa a la biopsia quirúrgica, tras una biopsia percutánea con resultado de NL, siempre que se cumplan determinadas condiciones. En la mayor parte de las series en las que se reportan casos de infravaloración histológica (Lieberman L et al. 1999b; Middleton LP et al. 2003; Hwang H et al. 2008; Nagi CS et al. 2008, Rendi MH et al. 2012; Shah-Khan MG et al. 2012; Chaudhary S et al. 2013; Parkin CK et al. 2014) la concordancia radiopatológica es el factor más importante a considerar para plantear el seguimiento radiológico tras la BAV, siempre y cuando, además, no se trate de una forma “agresiva” de CLIS. No obstante, Brem (Brem RF et al. 2008), reporta una tasa de infravaloración del 17% en casos en los que existe concordancia radiopatológica, aunque es necesario considerar también que en su serie se emplearon cánulas de 14 G en algunos casos.

Tabla 32. Series publicadas que recomiendan el seguimiento radiológico tras la biopsia percutánea (BAG o BAV) en pacientes con NL.

	Nº Casos operados	Tipo biopsia y calibre	Nº muestras	Infravaloración (%)	Criterios para indicar biopsia quirúrgica
Liberman L et al. 1999b	14	BAG (14G) BAV (11G)	5 en BAG 11 en BAV	36 (5/14)	Formas “agresivas” de CLIS o casos de discordancia radiopatológica
Middleton LP et al. 2003	17	BAG (18, 20G) BAV (11G)	4 en BAG 11 en BAV	35 (6/17)	Casos de discordancia radiopatológica (todas las infravaloraciones fueron casos de discordancia)
Hwang H et al. 2008	87	BAG (14G) BAV (9, 12G)	NE*	11 (10/87)	Formas “agresivas” de CLIS o casos de discordancia radiopatológica (excluyendo estos supuestos, la infravaloración es del 1%)
Zografos G et al. 2007	32	BAV (11G)	24 (protocolo “standard”) 96 (protocolo “extendido”)	2 (2/11) 0 (0/18)	Si se adquieren menos de 24 muestras (con el protocolo “extendido” no hay infravaloraciones)
Nagi CS et al. 2008	45	BAG (16, 18, 20G) BAV (11,14G)	NE	2 (1/45)	Formas “agresivas” de CLIS o casos de discordancia radiopatológica
Rendi MH et al. 2012	136	BAG (14G) BAV (9, 11G)	NE	4 (6/166)	Formas “agresivas” de CLIS o casos de discordancia radiopatológica (excluyendo estos supuestos, la infravaloración es del 0%)
Shah-Khan MG et al. 2012	101	BAG (14, 16, 18G) BAV (9, 11G)	NE	2 (2/101)	Formas “agresivas” de CLIS o casos de discordancia radiopatológica (excluyendo estos supuestos, la infravaloración es del 0%)
Chaudhary S et al. 2013	111	BAG (12, 14G) BAV (9, 10, 11G)	5 en BAG 8 en BAV	3 (3/111)	Formas “agresivas” de CLIS, casos de discordancia radiopatológica, antecedentes personales/familiares cáncer mama(excluyendo estos supuestos, la infravaloración es del 1%)
Meroni S et al. 2014	76	BAV (9,11G)	NE	16 (12/76)	Formas “agresivas” de CLIS
Parkin CKE et al. 2014	11	BAV (7,8,10,11G)	10-18	9 (1/11)	Casos de discordancia radiopatológica o si se adquieren menos de 18 muestras

*NE: no especificado

A diferencia de las dos entidades discutidas anteriormente, en el caso de la NL no es tan determinante el obtener una extirpación completa de la lesión para conseguir reducir las tasas de infravaloración histológica. De hecho, en esta serie, con un porcentaje de infravaloración del 1.9%, sólo se consiguió una extirpación completa en el 41% de los casos de microcalcificaciones. Aunque algunos autores (Zografos GC et al. 2008a; Parkin CK et al. 2014) sostienen que un mayor grado de extirpación de la lesión se correlaciona con menores tasas de infravaloración histológica, nuestra experiencia, apoyada por la de otras series, sugiere que, con la obtención de más de 20 muestras en una BAV con cánula de calibre 11G en casos de concordancia radiopatológica, aún sin una extirpación completa de la lesión, la tasa de infravaloración es lo suficientemente baja como para no precisar de una biopsia quirúrgica posterior cuando el diagnóstico histológico se corresponde con HLA o la “variante clásica” de CLIS (Liberman L et al. 1999b; Middleton LP et al. 2003; Hwang H et al. 2008; Nagi CS et al. 2008, Rendi MH et al. 2012; Shah-Khan MG et al. 2012; Chaudhary S et al. 2013; Meroni S et al. 2014).

En algunas series, se aprecian diferencias en las tasas de infravaloración dependiendo de si el diagnóstico histológico es de HLA o de CLIS, con cifras mayores en este último caso (Foster MC et al. 2004; Brem RF et al. 2008; Hwang H et al. 2008; Londero V t al. 2008; Meroni S et al. 2014), aunque la mayoría de autores recomienda un mismo criterio de manejo en ambas entidades. De hecho, el único caso de infravaloración en esta serie fue tras un diagnóstico de HLA.

La **cicatriz radial** es una entidad histológica caracterizada por un centro fibroelástico que contiene elementos glandulares del que irradian estructuras ductales y lobulillos adoptando una configuración estrellada (Rosen PP 1997b). Cuando el tamaño de esta lesión supera los 10 mm, se denomina “lesión esclerosante compleja”, aunque en la práctica se sigue utilizando el término de CR. En muchas ocasiones, se considera un hallazgo incidental, al tratarse de lesiones microscópicas que no tienen representación en las técnicas de imagen (Wellings SR et al. 1984; Nielsen M et al. 1985). Sin embargo, la CR que es visible en mamografía, típicamente suele expresarse como una distorsión de la arquitectura, no palpable, con un centro radioluciente, que puede asociar o no

microcalcificaciones y que radiológicamente presenta similitudes con el carcinoma escirro (Mitnick JS et al. 1989; Adler DD et al. 1990; Ciatto S et al. 1993). Se estima que su prevalencia es inferior al 2% de las biopsias percutáneas realizadas por lesión no palpable sospechosa de cáncer de mama (Burnett SJ et al. 1995; Cawson JN et al. 2003; Linda A et al. 2010; Bianchi S et al. 2012b).

En el pasado, ha existido un debate muy intenso acerca del significado de la CR y su relación con el cáncer de mama. Aunque varios autores creen que ese trata de una lesión histológicamente benigna (Anderson TJ et al. 1985; Nielsen M et al. 1985; Nielsen M et al. 1987), otros sostienen que es una lesión de carácter premaligno y que puede ser la precursora de casi el 50% de los carcinomas de mama (Wellings SR et al. 1984). El estudio de Jacobs, que incluye una serie de 99 pacientes diagnosticadas de CR sometidas a un seguimiento durante 12 años, demuestra que éstas mujeres tienen un riesgo para desarrollar un cáncer de mama de aproximadamente el doble que el de la población general, y que este riesgo puede aumentar al triple si la CR asocia lesiones de carácter proliferativo, o a 6 veces si se asocia con HDA (Jacobs TW et al. 1999). Sanders, en un estudio retrospectivo de 880 casos de pacientes diagnosticadas de CR, con un seguimiento de más de 20 años, observa que un 7% de ellas desarrolla un cáncer de mama, lo que supone un incremento del riesgo relativo del 1,8 respecto al de la población general, especialmente en aquellos casos en que la CR asocia lesiones de carácter proliferativo (Sanders ME et al. 2006).

Aunque como se ha apuntado anteriormente, la CR visible en mamografía se caracteriza por una imagen de distorsión con centro radioluciente, y es una lesión diagnosticada sobre todo en el ambiente de los PDPCM, puede detectarse en la mamografía asociada a una masa de aspecto mal definido o de bordes irregulares, o incluso un grupo de microcalcificaciones. En esta serie, el signo radiológico más frecuente fue una distorsión de la arquitectura (55%), seguido por las microcalcificaciones (35%) y con mucha menor frecuencia un nódulo mamario (10%), correspondiendo todos los casos a la categoría BIRADS 4. Aunque esta distribución en la semiología radiológica de la CR es muy similar a la de algunas de las series publicadas (Linda A et al. 2010; Becker L et al. 2011; Resetkova E et al. 2011; Cawson JN et al. 2013), hay que señalar que en otras publicaciones el signo radiológico que

predomina son los nódulos de aspecto más o menos irregular o estrellado, o incluso lesiones detectadas por RM (Brenner RJ et al. 2002; Rajan S et al. 2011b; Conlon N et al. 2015). Esta heterogeneidad en la semiología radiológica puede ser uno de los factores que expliquen las diferencias existentes entre diversas series en las tasas de infravaloración de la CR en una BAG. En la serie de Brenner, con 157 casos diagnosticados tanto con BAG como con BAV, aunque la tasa global de infravaloración fue del 8,2%, no existió ningún caso cuando en la BAG se obtuvieron al menos 12 muestras y el resultado histológico fue de CR sin atipia asociada (Brenner RJ et al. 2002). Otros autores también han demostrado la ausencia de infravaloraciones cuando se obtiene un diagnóstico de CR sin atipia tras una BAG con aún menos número de muestras, de 5 a 8 (Kirwan SE et al. 2000; Cawson JN et al. 2003). Sin embargo, en numerosas series publicadas se demuestran tasas de infravaloración histológica que oscilan entre el 5% y 15% (Becker L et al. 2006; Lopez-Medina A et al. 2006; Dillon MF et al. 2008; El-Sayed ME et al. 2008; Rajan S et al. 2011b), motivo por lo que, en términos generales, se recomienda una biopsia quirúrgica tras el diagnóstico de una CR en una BAG, incluso en los casos no asociados a HDA, donde la posibilidad de infravaloración es menor.

El uso de los sistemas BAV (tanto BAV-ST como BAV-ECO), permite adquirir una mayor cantidad de muestras, lo que resulta en un aumento del rendimiento diagnóstico, especialmente si la lesión ha sido extirpada en su totalidad, en cuyo caso puede convertirse también en terapéutica (Dennis MA et al. 2000; Sperber F et al, 2003; Alonso Bartolomé et al. 2004; Govindarajulu S et al 2006; Torres Tabanera M et al. 2008). En nuestra unidad, aunque la BAV se concibe como una técnica de biopsia con fines diagnósticos, se intenta la extirpación completa de la lesión, con el fin de que resulte en un procedimiento terapéutico siempre que exista concordancia radiopatológica.

En este estudio, la prevalencia de CR en la BAV fue del 1,4%, empleándose una cánula del calibre 11G en 30 de los 31 casos y del 12G en el caso restante. La tasa de infravaloración histológica fue del 0%, realizándose biopsia quirúrgica solo en los 3 casos en los que la CR asoció una lesión proliferativa con atipia. Como se refleja en la tabla 33, la mayor parte de las series publicadas no refieren ningún caso de

infravaloración tras una BAV con resultado de CR (Becker L et al. 2006; Tennant SL et al. 2008; Sohn VY 2010; Rajan S et al 2011b; Resetkova E et al. 2011). De todas ellas, sólo dos autores muestran dos casos de infravaloración histológica en dos pacientes con microcalcificaciones (Linda A et al. 2010; Conlon N et al. 2015). El caso de Linda, se trató de un grupo de microcalcificaciones categoría BIRADS 4A, que se biopsió con BAV-ST, con un resultado en la biopsia quirúrgica posterior de CDIS (Linda A et al. 2010). Sin embargo, la propia autora reconoce que la técnica de BAV fue inadecuada, pues de las 13 muestras que se obtuvieron, sólo una contenía un número muy escaso de calcificaciones. El caso de infravaloración de Conlon fue un grupo de microcalcificaciones de la categoría BIRADS 5, detectado en una paciente con antecedente de CDIS ipsilateral, y que tras ser biopsiado con BAV-ST tuvo un resultado en la biopsia quirúrgica de CDIS de bajo grado, de 2 mm de extensión, localizado a más de 5 mm del lecho de la BAV (Conlon N et al. 2015). En este caso, aunque se especifica que se obtuvieron solo 9 muestras, no se menciona si éstas contenían o no microcalcificaciones.

En esta serie, una paciente fue diagnosticada de un carcinoma ductal infiltrante a los 5 años y medio de seguimiento, en la vecindad del lecho de la BAV-ST. Esta biopsia se realizó por una distorsión arquitectural, con resultado de CR sin lesiones proliferativas con atipia. No consideramos este caso una infravaloración histológica debido al largo período de tiempo transcurrido entre la BAV y el diagnóstico del carcinoma. Además, como ya ha sido referido por otros autores, en la vecindad de una CR pueden existir áreas de mastopatía proliferativa con HDA e incluso CDIS que pueden no guardar relación con la lesión objeto de biopsia (Sloane JP et al. 1993; Vega A et al. 1993; Frouge C et al. 1995; Douglas-Jones AG et al. 1997; Mokbel K et al. 1999).

Tabla 33. Tasas de infravaloración de CR en BAV con confirmación quirúrgica o al menos 2 años de seguimiento y criterios para indicar el mismo.

	Nº Casos	Calibre	Nº muestras	Infravaloración (%)	Criterios para indicar seguimiento
Brenner RJ et al. 2002	70 22*	11G y 14G	14 (4-38) BAV-ST 15 (5-24) BAV-ECO	0 (0/70) 32* (7/22)	CR sin HDA cuando se obtienen más de 12 muestras y hay concordancia radiopatológica.
Becker L et al. 2006	40	11G	NE**	0 (0/40)	CR sin atipia
Tennant SL et al. 2008	18	7G, 8G y 11G	NE	0 (0/18)	CR sin atipia
Linda A et al. 2010	19	11G	12 (9-18)	5 (1/19)	Ninguno. En todos los casos de CR debe indicarse cirugía, aunque el único caso de infravaloración es un grupo de microcalcificaciones biopsiado con una "técnica inadecuada".
Sohn VY et al. 2010	27	8G y 11G	NE	0 (0/27)	CR sin atipia
Resetkova E et al. 2011	19	9G y 11G	6-16	0 (0/19)	CR sin atipia y concordancia radiopatológica
Conlon N et al. 2015	25	9G y 11G	NE	4 (1/25)	Ninguno. En todos los casos de CR debe indicarse cirugía, aunque el único caso de infravaloración es un grupo de microcalcificaciones.
Este estudio	28 3*	11G y 12G	21 (15-33)	0 (0/28) 0* (0/3)	CR, incluso con atipia asociada, pero adquiriendo un gran número de muestras.

*CR con HDA o LPR con atipia

**No se especifica

No obstante, las series publicadas acerca del rendimiento de la BAV en la CR demuestran claramente la seguridad diagnóstica de esta técnica de biopsia, cercana al 100%, y la asociación excepcional entre la CR y el carcinoma en el caso de aquellas lesiones detectadas por mamografía (Cawson JN et al. 2003; Sanders ME et al. 2006).

En las LPR ya discutidas anteriormente (HDA, AEP y NL) se ha hecho especial énfasis en subrayar la conveniencia de conseguir una extirpación completa para aumentar la seguridad diagnóstica de la BAV y así reducir las tasas de infravaloración histológica. En el caso de la CR, en ninguna de las series publicadas referidas a la biopsia con sistemas BAV se menciona este factor. Incluso, con la BAG, algunos autores están de acuerdo en que si se adquiere un número adecuado de muestras, preferiblemente superior a 12, se obtiene una alta seguridad diagnóstica siempre que el resultado de CR no se asocie con HDA (Kirwan SE et al. 2000; Brenner RJ et al. 2002; Cawson JN et al. 2003). De hecho, en esta serie, sólo se consiguió una extirpación completa en el 24% de las distorsiones y 36% de las microcalcificaciones, aunque se obtuvieron de media 21 muestras por procedimiento, un número superior al de la mayoría de publicaciones.

En esta serie, el signo radiológico más frecuente fue una distorsión arquitectural (17 de 31 casos, 55%). De igual forma, en ninguna de las series que hacen referencia explícita a la semiología radiológica se aprecian casos de infravaloración de una distorsión con resultado de CR (Linda A et al. 2010, Resetskova E et al. 2011; Conlon N et al. 2015). Asimismo, Brenner tampoco muestra ninguno en los 51 casos que engloba dentro del epígrafe “masa y distorsión” (Brenner RJ et al. 2002). Además, en las series publicadas, el rendimiento diagnóstico de la BAV no se relaciona con el tamaño de la lesión (Brenner RJ et al. 2002; Linda A et al. 2010; Rajan S et al. 2011b; Resetskova E et al. 2011), en contradicción por lo sostenido años antes por otros autores, que mantenían que en las lesiones de un tamaño inferior a los 15 mm, la asociación de la CR a un carcinoma era menos frecuente (Lopez-Medina A et al. 2006).

El segundo signo radiológico en frecuencia en nuestra serie fue un grupo de microcalcificaciones (11 de 31 casos, 35%). Éste signo radiológico no es característico de la CR, y probablemente esté en relación con áreas de adenosis, mastopatía proliferativa o incluso focos de HDA o CDIS en el entorno de una CR incidental (Nielsen M et al. 1985; Orel SG et al. 1992). En las series publicadas, la incidencia de este signo

es muy variable, oscilando entre el 24% y el 69% (Brenner RJ et al. 2002; Linda A et al. 2010; Resetkova E et al. 2011; Conlon N et al. 2015). Como ya se mencionó anteriormente, los dos únicos casos de infravaloración histológica reportados en la literatura tras una BAV con diagnóstico de CR sin atipias, correspondieron a dos grupos de microcalcificaciones, reconociéndose al menos en uno de ellos una técnica de biopsia inadecuada (Linda A et al. 2010).

El tercer signo en frecuencia en nuestra serie fue un nódulo (3 de 31 casos, 10%). En la mayoría de series publicadas relativas al rendimiento diagnóstico de la BAG en la CR, la mayoría de las infravaloraciones histológicas suceden cuando se biopsia un nódulo, generalmente con BAG-ECO. Becker obtiene un 37% de infravaloraciones histológicas con BAG cuando la lesión biopsiada es un nódulo, frente a un 17% en el caso de la distorsión y un 12% en grupos de microcalcificaciones (Becker L et al. 2006). En la serie de Brenner, de los 13 casos de infravaloración, 9 (69%) son nódulos, con un resultado en la BAG en 5 de ellos de CR con HDA asociada (Brenner RJ et al. 2002). En el resto de las series publicadas relativas a la BAV, no se reportan casos de infravaloración histológica cuando se biopsian nódulos y se obtiene un resultado de CR sin HDA.

Por tanto, en el caso de la CR, la extirpación completa no parece ser un factor que se relacione con menores tasas de infravaloración histológica, pues se ha demostrado que utilizando sistemas de BAV, o incluso de BAG, y adquiriendo más de 9-12 muestras por procedimiento, independientemente del grado de extirpación de la lesión, se consigue una muy buena rentabilidad diagnóstica. El factor que más probablemente se relacione con la infravaloración histológica es la presencia de HDA asociada a la CR. Existen publicaciones que refieren unas tasas de infravaloración de entre el 13% y 88% (con cualquier tipo de procedimiento de biopsia percutánea) cuando existe esta asociación histológica (Jackman RJ et al. 1999b; Rao A et al. 2002). En su serie, Brenner obtiene una tasa de infravaloración histológica del 28% en los casos de CR con HDA y de sólo el 4% cuando no existió atipia asociada (Brenner RJ et al. 2002). No obstante, los resultados de Resetkova demuestran que incluso en los casos en los que la CR asocia HDA, no existen infravaloraciones histológicas, aunque la autora recomienda indicar una biopsia quirúrgica cuando se obtiene este diagnóstico (Resetkova E et al. 2011).

En este estudio solo se indicó biopsia quirúrgica en 3 casos de CR asociada a otra LPR con atipia, no demostrándose la presencia de carcinoma.

Los **papilomas intraductales** son lesiones de tipo proliferativo de asiento intraductal que se caracterizan histológicamente por estar compuestas por un tallo fibrovascular recubierto por células epiteliales. En ocasiones, pueden presentar focos de HDA asociados (PA) o incluso, ser de naturaleza maligna, en cuyo caso se denomina carcinoma papilar. La diferenciación entre estas entidades es difícil desde un punto de vista histológico, especialmente si el patólogo solo cuenta para hacer su diagnóstico con unas escasas muestras procedentes de una biopsia percutánea, al ser lesiones muy heterogéneas cuya característica distintiva es la presencia o no de una proliferación de células atípicas unida a la ausencia de la capa de células mioepiteliales (Fenoglio C et al. 1974; Mitnick JS et al. 1990; Tavassoli F 1992). Por este motivo, se requiere de patólogos con alto nivel de experiencia para su correcta interpretación.

La mayoría de los PI son PB solitarios, localizados en la región subareolar, y que en el caso de manifestarse clínicamente, lo hacen con frecuencia como una secreción patológica por el pezón. En estos casos, tanto su detección como su localización exacta son proporcionadas de forma precisa por la galactografía y la ecografía, lo que es fundamental para la planificación posterior de una posible biopsia quirúrgica, o bien para realizar una biopsia percutánea bajo control ecográfico (Vega A et al. 1997; Alonso Bartolomé et al. 2004; Torres Tabanera M et al. 2008). Sin embargo, con el aumento de la utilización de la mamografía en los PDPCM, no es infrecuente detectarlos como nódulos no palpables, grupos de microcalcificaciones o áreas de asimetría o distorsión, en situación subareolar o periférica. Con mucha menos frecuencia, los PI se presentan como una masa palpable, en ocasiones de naturaleza intraquística.

Los PI son relativamente infrecuentes y su prevalencia es de aproximadamente un 5% a 6 % de las biopsias percutáneas por nódulo. Su manejo ha sido un tema muy controvertido, recomendándose generalmente su extirpación quirúrgica, e incluso la realización de una mastectomía, especialmente si son múltiples (Bloodgood JC 1922; Dickinson GK et al. 1992; Rosen PP 1997c). Sin embargo, con la introducción de la BAG,

este concepto cambió, siendo Liberman la primera que sugiere que, cuando en una BAG se obtiene un resultado de PB, sin atipia asociada, y existe concordancia radiopatológica, no es necesario realizar una biopsia quirúrgica, y es suficiente un cuidadoso seguimiento radiológico de la paciente (Liberman L et al. 1999a). Aunque esta opinión fue apoyada también posteriormente por varios autores (Shah VI et al. 2006; Ko ES et al. 2007; Bennett LE et al. 2010; Youk JH et al. 2011a; Sohn YM et al. 2013), otros mantuvieron la necesidad de realizar una biopsia quirúrgica, pues en sus series las tasas de infravaloración histológica del PB oscilaron entre el 3% y el 19% (Skandarajah AR et al. 2008; Bode MK et al. 2009; Jaffer S et al. 2009; Chang JM et al. 2011; Fu CY et al. 2012; Maxwell AJ et al. 2013), incluida la propia Liberman, que años mas tarde mostró una tasa de infravaloración del 14% en una serie de 35 PB biopsiados con BAG. Por tanto, la mayoría de autores actualmente recomiendan la extirpación quirúrgica tras su diagnóstico cuando se utiliza la BAG como método de biopsia (Liberman L et al. 2006).

Sin embargo, en los últimos años se han publicado numerosos trabajos que emplean la BAV, especialmente con cánulas de gran calibre, como un procedimiento tanto para el diagnóstico como para el tratamiento del PB, concluyendo la mayor parte que la BAV puede ser una alternativa a la cirugía en este tipo de lesiones.

Como se aprecia en la tabla 34, existe un elevado número de series publicadas que muestran que la BAV, tanto BAV-ST como especialmente BAV-ECO, es una técnica de una gran seguridad diagnóstica en el caso del PB, no reportando ningún caso de infravaloración histológica (Dennis MA et al. 2000; Guenin MA et al. 2001; Govindarajulu S et al. 2006; Bonaventure T et al. 2007; Carder PJ et al. 2008; Kim MJ et al. 2008; Torres-Tabanera M et al. 2008; Zografos GC et al. 2008b; Maxwell AJ 2009; Chang JM et al. 2011; Kim MJ et al. 2011; Youk JH et al. 2011b; Ko KH et al. 2012; Kibil W et al. 2013; Mosier AD et al. 2013; Yi W et al. 2013), por lo que sus autores plantean este procedimiento como una alternativa a la biopsia quirúrgica en el caso del PI sin atipia y siempre que no exista discordancia radiopatológica.

En éste estudio, la prevalencia del PB en la BAV fue del 5,6%, empleándose una cánula del calibre 11G (61 casos), del 12G (11 casos) y del 8G (2 casos). La tasa global de infravaloración fue del 6,7 % (5/74), aunque si quedaran excluidos por un manejo

inadecuado los 4 de los casos diagnosticados de carcinoma tras más de 24 meses de seguimiento (3 casos de microcalcificaciones y un nódulo), la tasa de infravaloración sería del 1,4% (1/74).

Existen algunas publicaciones (Plantade R et al. 2006; Chang JM et al. 2011; Youk JH et al. 2011a; Wen X et al. 2012; Nayak A et al. 2013; Glenn ME et al. 2015) que sugieren que pueden existir determinadas variables que permiten predecir la posibilidad de una infravaloración histológica en una biopsia percutánea con resultado de PI, como son una edad superior a los 50 años, la existencia de antecedentes familiares de cáncer de mama, que el papiloma sea palpable o produzca una secreción por pezón, y sobre todo, la presencia de atipia asociada. En este estudio, que incluye 68 pacientes con 74 PB diagnosticados con BAV, la media de edad de las pacientes con infravaloración histológica fue significativamente alta (62,2 años vs 48,3 años). Por otra parte, el 50% (2/4) de los casos de PA demostraron tener focos de carcinoma en la cirugía.

Un tamaño superior a los 15 mm, la localización periférica, la existencia de papilomas múltiples y la presencia de microcalcificaciones asociadas también son variables que se han asociado con una potencial infravaloración histológica (Kil WH et al. 2008; Chang JM et al. 2011; Kim MJ et al. 2011; Youk JH et al. 2011a; Li X et al. 2012; Hawley JR et al. 2015). La presencia de calcificaciones en un papiloma puede indicar esclerosis, pero también ser la manifestación de focos de HDA o CDIS asociados. En su serie de 370 papilomas diagnosticados tanto con BAG como con BAV, Li obtiene una tasa de infravaloración del 12% en aquellos casos en los que la lesión biopsiada fue un grupo de microcalcificaciones, mientras que esta tasa fue del 0% cuando no se demostró este signo radiológico (Li X et al. 2012).

Tabla 34. Tasas de infravaloración de PI en BAV con confirmación quirúrgica o seguimiento y criterios para indicar el mismo.

	Nº Casos	Calibre	Infravaloración (%)	Criterios para indicar seguimiento
Dennis MA et al. 2000	44 (todos con secreción)	11G	0 (0/44)	En PB (<9 mm) causantes de secreción. La BAV es un procedimiento diagnóstico y terapéutico (97% casos)
Guenin MA et al. 2001	5 (todos con secreción)	11G	0 (0/4) benigno 0 (0/1) "atípico"	En PB (4-7 mm) causantes de secreción. La BAV es un procedimiento diagnóstico y terapéutico
Govindarajulu S et al. 2006	81 (todos con secreción)	11G	0 (0/81)	En PB de pequeño tamaño causantes de secreción. La BAV es un procedimiento diagnóstico y terapéutico (95% casos)
Bonaventure T e tal. 2007	13	8,11G	0 (0/13)	En PB (5-16 mm) y con extirpación completa (aunque puede existir recidiva durante el seguimiento)
Carder PJ et al. 2008	14	8,11G	0 (0/13) benigno 100 (1/1) "atípico"	En PB de pequeño tamaño, solitarios, sin microcalcificaciones y sin clínica
Kim MJ et al. 2008	39	8,11G	0 (0/35) benigno 0 (0/4) "atípico"	En PB (3-20 mm) (aunque 15% de restos lesionales durante seguimiento)
Torres-Tabanera M et al. 2008	71 (todos con secreción)	11G	0 (0/71)	En casos de secreción patológica, la BAV es un procedimiento diagnóstico y terapéutico (95% casos) (extirpación completa en 91%)
Zografos GC et al. 2008b	56	11G	0 (0/40) benigno 12,5 (2/16) "atípico"	En PB con extirpación completa (24-96 muestras)
Maxwell AJ 2009	16	7,8,11G	0 (0/16)	En PB (3-17 mm), solitarios (aunque recidiva en 19%)
Chang JM e tal. 2011	60	11G	0 (0/49) benigno 18 (2/11) "atípico"	En PB < 1 cm
Kim MJ e tal. 2011	61	8, 11G	0 (0/54) benigno 0 (0/7) "atípico"	En PB (3-27 mm) con extirpación completa

Continúa en la página siguiente

Youk JH et al. 2011b	67	8,11G	0 (0/63) benigno 25 (1/4) "atípico"	En PB (4-24 mm)
Ko KH et al. 2012	29	8,11G	0 (0/29)	En PB < 15 mm
Kibil W et al. 2013	62	10,11G	0 (0/50) benigno 17 (2/12) "atípico"	En PB (4-18 mm) con extirpación completa
Mosier AD et al. 2013	86	8,11G	0 (0/86)	En PB < 15 mm
Yi W et al. 2013	136	8G	0 (0/136)	En PI solitarios y con extirpación completa
Glenn ME et al. 2014	49	8,9,10,11,12,14G	18 (9/49)	Nunca. Realizar siempre biopsia quirúrgica
Wyss P et al. 2014	67	7,8,10,11G	1,5 (1/67)*	En PB con extirpación completa y sin discordancia radiopatológica. Seguimiento prolongado
Hawley JR et al. 2015	199	8,9,10,11,12,13G	3 (6/199)	En PB sin microcalcificaciones asociadas
Yamaguchi R et al. 2015	162	11G	3,5 (4/114) benigno 35 (8/23) "atípico"	En PB. Seguimiento durante al menos 5 años
<u>Este estudio</u>	78	8,11,12G	6,7 (5/74) benigno 50 (2/4) "atípico"	En PB de pequeño tamaño, sin microcalcificaciones y con extirpación completa

* CDIS a los 7 años de seguimiento

En el presente estudio, la presencia de microcalcificaciones también fue otro de los factores predictivos de infravaloración histológica, pues 3 de los 5 casos se relacionaron con este signo radiológico. Dos de ellos se correspondieron con dos grupos de microcalcificaciones de 4 y 7 mm, categoría BIRADS 4B y 4C respectivamente, diagnosticados en una misma paciente tras una BAV-ST en la que se consiguió una extirpación completa sólo en el grupo más pequeño. El análisis retrospectivo de este caso demostró un manejo inadecuado, al apreciar un aumento progresivo de las microcalcificaciones en el lecho de ambas BAV-ST durante el seguimiento radiológico. Sin embargo, se realizó una nueva biopsia percutánea con BAG a los 5 años, cuando la paciente refirió lesión palpable, con resultado de carcinoma ductal infiltrante bifocal. El otro caso fue el de una paciente con una secreción patológica en cuya mamografía se objetivó un grupo de microcalcificaciones de 4 mm categoría BIRADS 4C, asociado a varios defectos de repleción de aspecto apolillado, categoría GICS 5, en la galactografía. La lesión fue biopsiada con BAV-ECO, y a pesar de que no se apreciaron microcalcificaciones en las muestras obtenidas, no se consideró como una discordancia radiopatológica, indicándose seguimiento radiológico. Sin embargo, la paciente solo acudió a los 29 meses por referir una lesión palpable. La mamografía demostró un aumento del número de microcalcificaciones y la aparición de un nuevo nódulo BIRADS 4C en el lecho de la BAV, diagnosticándose tras una BAG-ECO de carcinoma ductal infiltrante.

Como ya se mencionó para la HDA y la AEP, la extirpación completa en el caso de una BAV con resultado de PB también es un factor determinante para aumentar la seguridad diagnóstica del procedimiento, pues de lo contrario aumenta la posibilidad de que exista una infravaloración histológica (Bonaventure T e tal. 2007; Zografos GC et al. 2008b; Kim MJ e tal. 2011; Kibil W et al. 2013; Yi W et al. 2013). Muy probablemente, este es el motivo por el que en su metaanálisis, Wen observa que las tasas de infravaloración tras una biopsia percutánea con resultado de PB se reducen de forma estadísticamente significativa en los estudios publicados a partir del año 2005, cuando comienzan a emplearse los sistemas BAV-ECO en este tipo de lesiones con fines terapéuticos (Wen X et al. 2012). En el caso de los nódulos, la posibilidad de una extirpación completa es mayor cuando la BAV se emplea con guía ecográfica,

debido a que resulta más fácil dirigir la cánula en diferentes direcciones y reposicionarla las veces que sea necesario con el fin de lograr este objetivo. Sin embargo, con la BAV-ST esto es más difícil de conseguir.

Kim, en su serie de 54 PB diagnosticados con BAV, no tuvo ningún caso de infravaloración, muy probablemente debido a que consiguió una extirpación completa en el 85% de las lesiones (Kim MJ et al. 2011). Además, la posibilidad de extirpación completa se relaciona de manera proporcional con el tamaño de la lesión biopsiada, siendo éste objetivo más difícil de conseguir cuanto mayor es la lesión. Como ya han apuntado algunos autores, la posibilidad de una infravaloración tras el diagnóstico de un PB en una biopsia percutánea aumenta en aquellas lesiones de un tamaño superior a los 15 mm (Kil WH et al. 2008; Chang JM et al. 2011; Ko KH et al. 2012; Mosier AD et al. 2013; Nayak A et al. 2013; Glenn ME et al. 2015). En el presente estudio, los otros dos casos de infravaloración histológica se correspondieron con dos nódulos palpables de localización periférica, de 25 y 32 mm. En ambos casos se indicó un seguimiento radiológico tras la BAV. La paciente con el nódulo de 25 mm, tras un primer control con mamografía sin restos de la lesión, mostró un nuevo nódulo a los 22 meses, con resultado de carcinoma papilar infiltrante en la BAG. En el otro caso de infravaloración, por un nódulo de 32 mm, parece más que probable que no se consiguió su extirpación completa dado el gran tamaño de la lesión, aunque no fue posible confirmarlo porque la paciente no acudió al seguimiento radiológico indicado. Transcurridos más de 3 años de la BAV, presentó una nueva lesión palpable en su lecho, cuya BAG confirmó un carcinoma papilar infiltrante.

Un hecho que cabe destacar en este estudio es que 4 de los 5 casos de infravaloración histológica, aún cuando pudieran haber sido manejados de forma inadecuada, se diagnosticaron tras más de 24 meses de seguimiento, que es el tiempo de validación considerado apropiado tras una biopsia percutánea con resultado benigno (Kopans DB 1994; Jackman RJ et al. 1999; Lee Ch et al. 1999). Sin embargo, en el caso del PB, y al igual que sucede en este estudio, otros autores han reportado también casos de infravaloración histológica tras más de dos años de seguimiento (Sohn V et al. 2007b; Liberman L et al. 2006; Wyss P et al. 2014; Yamaguchi R et al. 2015), por lo que es muy conveniente realizar un seguimiento radiológico durante al menos 5 años y considerar

una biopsia siempre que durante este período se identifiquen cambios en la imagen radiológica (aumento del número de microcalcificaciones o aparición de un nuevo nódulo en el lecho de la BAV) (Yamaguchi R et al. 2015).

En cuanto al manejo de las pacientes con secreción mamaria causada por una lesión papilar, muy pocos estudios han valorado la utilidad de la BAV como procedimiento terapéutico (Dennis MA et al. 2000; Guenin MA 2001; Govindarajulu S et al 2006; Torres Tabanera M et al. 2008). Habitualmente, estas pacientes tienen una mamografía sin hallazgos relevantes, y la lesión papilar causante de la secreción es detectada en la galactografía. En muchos casos, la ecografía dirigida también confirma la presencia de la lesión, lo que permite la realización de la BAV-ECO. En las cuatro series publicadas antes mencionadas, del total de 201 lesiones extirpadas con BAV-ECO, no hubo ningún caso de infravaloración histológica, y se logró eliminar la secreción en más del 95% de las pacientes, lo que permite recomendar este procedimiento como alternativa a la cirugía siempre que el resultado sea de PB y se haya conseguido una extirpación completa.

Respecto al PA, en este estudio hubo 4 casos con ese diagnóstico. En todos ellos se realizó una extirpación quirúrgica posterior del lecho de la BAV, con resultado de CDIS y carcinoma ductal infiltrante en dos casos, respectivamente. Por tanto, la tasa de infravaloración histológica fue del 50% (2/4). Aunque existen pocas series publicadas, todas ellas recomiendan realizar una biopsia quirúrgica posterior a una BAV con resultado de PA, debido al alto riesgo de infravaloración histológica, con cifras que oscilan entre el 17% y 35% (Chang JM et al. 2011; Youk JH et al. 2011b; Kibil W et al. 2013; Yamaguchi R et al. 2015). Además, la extirpación completa de la lesión no garantiza la ausencia de infravaloración, pues pueden existir focos de carcinoma no sólo en el seno del papiloma, sino también en el tejido circundante (Bernik SF et al. 2009; Chang JM et al. 2011). Sin embargo, existe al menos un estudio que sugiere que incluso en estos casos de PA, una BAV-ECO con cánula de gran calibre en la que se consiga una extirpación completa del papiloma, puede ser una alternativa a la cirugía, siempre y cuando se realice después un estrecho seguimiento de la paciente (Yi W et al. 2013). Kil sostiene, además, que los PA suelen ser de mayor tamaño y localizarse a más distancia del pezón que los PB (Kil WH et al. 2008). Los dos casos de PA con

infravaloración histológica de este estudio fueron en dos pacientes con secreción mamaria. En una de ellas se detectó un grupo de microcalcificaciones de 8 mm, categoría BIRADS 4A, asociado a varios defectos de repleción en la galactografía. La BAV-ECO consiguió una extirpación parcial de las microcalcificaciones, y tras la biopsia quirúrgica fue diagnosticada de CDIS. En la otra paciente, con un área de microcalcificaciones de 45 mm, categoría BIRADS 4B, también con una extirpación incompleta tras la BAV-ST, el resultado de la biopsia quirúrgica confirmó un carcinoma ductal infiltrante.

Aunque el objetivo de este trabajo ha sido evaluar el rendimiento diagnóstico de la BAV en las LPR, es necesario destacar el papel que la RM puede llegar a tener en la evaluación de este tipo de lesiones. Como técnica de imagen complementaria a la mamografía y ecografía, la RM con contraste paramagnético tiene una alta sensibilidad para la detección tanto del carcinoma infiltrante como del CDIS (Van Goethem M et al. 2006; Kuhl CK 2007; Morris EA 2007; Schouten van der Velden et al. 2009). Además, por su alto valor predictivo negativo, entre el 96 % y 98%, puede ser una herramienta que ayude a discriminar en qué pacientes con lesiones con extirpación incompleta tras la BAV se podría evitar una cirugía posterior, lo que conllevaría también una reducción de costes económicos y de morbilidad y ansiedad para la paciente (Linda A et al. 2012; Londero V et al. 2012). En la serie de Londero, con 227 LPR diagnosticadas con BAG con aguja del 14G o BAV con cánula del calibre 11G sometidas a un estudio RM con contraste, de las 155 lesiones que mostraron una captación de contraste, se demostró la presencia de un carcinoma en una biopsia quirúrgica en 28 (18%), mientras que de las 72 que no tuvieron captación de contraste, sólo se diagnosticó un carcinoma en 2 (3%) (Londero V et al. 2012). Linda, en su serie de 169 LPR diagnosticadas con sistema BAG o BAV sometidas a un estudio RM previo a una biopsia quirúrgica, reporta unos valores predictivos negativos de la RM del 97,4% para el PI, 97,6% para la CR, 88% para la NL y 90% para la HDA, y concluye que en el caso del PI y la CR, la ausencia de una captación patológica de contraste permitiría evitar la biopsia quirúrgica e indicar un seguimiento radiológico (Linda A et al. 2012). Además, la RM también podría ser una herramienta útil en el seguimiento de pacientes con un diagnóstico previo de LPR.

Existen algunos estudios publicados que sostienen que podría existir un pequeño beneficio sobre la mamografía en la detección de cáncer en aquellas pacientes con un diagnóstico previo de CLIS, con una tasa de detección en torno al 4%, similar a la de aquellas pacientes portadoras de una mutación BRCA, aunque ello generaría la realización de un gran número de biopsias y seguimientos a largo plazo (Port ER et al. 2007; Friedlander LC et al. 2011).

Un procedimiento de biopsia novedoso que también podría ser útil en el manejo de las LPR es el BLES (Breast Lesion Excision System). Es un sistema de escisión percutánea que se realiza de forma ambulatoria y con anestesia local, y que permite la obtención percutánea mediante radiofrecuencia de una muestra de tejido de 2 cm en una sola pieza. Por ello, en el caso de estas lesiones, podría ser una alternativa a la resección quirúrgica, pues el tamaño de la pieza permite también valorar los márgenes de la lesión extirpada (Whitworth PW et al. 2011; Allen SD et al. 2014).

Por otra parte, existen publicaciones recientes respecto al papel que los marcadores moleculares y citogenéticos tienen en el diagnóstico de las LPR. Es el caso del anticuerpo p63, un marcador específico para las células mioepiteliales que permite hacer el diagnóstico diferencial entre el papiloma y el carcinoma papilar (Hill CB et al. 2005). Un estudio reciente ha demostrado también, en el PI, que la expresión del procolágeno 11 alpha 1 es un marcador pronóstico que se relaciona con el carcinoma infiltrante, y por ello, debería indicarse una escisión quirúrgica en todos aquellos PI que demostrasen una tinción positiva para esta proteína (Freire J et al. 2015). Así mismo, la HDA puede diferenciarse de la hiperplasia ductal usual en que en la primera las células mioepiteliales y basales de los conductos mamarios no expresan las citoqueratinas CK 5/6 y CK 34 (Bhargava R et al. 2007).

Es necesario apuntar que este estudio presenta algunas limitaciones. Las dos más importantes, comunes a la mayoría de series publicadas, son su carácter retrospectivo y el número limitado de casos incluidos en cada LPR, debido a su baja prevalencia, lo que limita su significación estadística. Sería necesaria la realización de más estudios de carácter prospectivo y con un mayor número de casos, a través de estudios multiinstitucionales que tuviesen unos criterios de selección y una metodología

homogénea. Otra limitación es que no se ha realizado una revisión retrospectiva de los casos desde el punto de vista anatomopatológico. Por otra parte, ha podido existir un sesgo de selección entre aquellas pacientes a las que se recomendó una biopsia quirúrgica y aquellas que fueron a seguimiento radiológico, influyendo en esta toma de decisiones factores como la existencia de antecedentes personales o familiares de cáncer de mama, la edad de la paciente o la existencia de sintomatología.

Sin embargo, han existido unos criterios exigentes de inclusión de pacientes, pues todos los casos tienen una confirmación quirúrgica posterior o un seguimiento radiológico de al menos dos años, criterio que no se cumple en muchas de las series publicadas. Además, durante el período de seguimiento se perdieron muy pocas pacientes. Añadido a ello, prácticamente todos los casos incluidos en el trabajo fueron evaluados por una única patóloga con dedicación exclusiva a la patología mamaria, con la que existió una estrecha colaboración que permitió realizar una rigurosa correlación radiopatológica. Además, los procedimientos de biopsia fueron realizados por un mismo equipo de radiólogos, compuesto también por especialistas con dedicación exclusiva a la patología mamaria.

CONCLUSIONES

1. Tras el diagnóstico en una paciente de una **lesión proliferativa de riesgo** mediante una biopsia asistida por vacío, es necesario considerar factores tanto de carácter clínico-radiológico como histológico que pueden aumentar o reducir la posibilidad de una infravaloración histológica, y así decidir la opción de manejo más adecuada en cada caso.
2. En la **hiperplasia ductal atípica**, la biopsia asistida por vacío puede considerarse una alternativa a la biopsia quirúrgica en grupos de microcalcificaciones de tamaño inferior a 10 mm, categoría BIRADS 4A y 4B, en los que se haya conseguido una extirpación completa.
3. En la **atipia epitelial plana**, la biopsia asistida por vacío puede considerarse una alternativa a la biopsia quirúrgica en grupos de microcalcificaciones de tamaño inferior a 15-20 mm, categoría BIRADS 4A y 4B, en los que se haya conseguido una extirpación completa.
4. En la **neoplasia lobulillar**, la biopsia asistida por vacío puede considerarse una alternativa a la biopsia quirúrgica en aquellas lesiones con resultado de HLA y variante “clásica” del CLIS, siempre que se haya obtenido un número mínimo aproximado de 20 muestras y exista concordancia radiopatológica.
5. En la **cicatriz radial**, la biopsia asistida por vacío puede considerarse una alternativa a la biopsia quirúrgica en los casos en que no se asocie con atipias, exista una concordancia radiopatológica y se hayan obtenido un número suficiente de muestras, en torno a 12, aún cuando no se consiga una extirpación completa de la lesión (excepto si se trata de un grupo de microcalcificaciones, en cuyo caso es recomendable la extirpación completa).
6. En el **papiloma intraductal**, la biopsia asistida por vacío puede considerarse una alternativa a la biopsia quirúrgica en los casos de nódulos de un tamaño inferior a los 15 mm, en situación central, no asociados a microcalcificaciones, con una extirpación completa en la BAV-ECO, y con un resultado de papiloma benigno, aunque se debe indicar un seguimiento radiológico de la paciente durante al menos 5 años. En el “papiloma atípico” es necesario realizar siempre una biopsia quirúrgica posterior, aún cuando se haya conseguido una extirpación completa.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(3):417-26.
- Adler DD, Helvie MA, Oberman HA, Ikeda DM, Bhan AO. Radial sclerosing lesion of the breast: mammographic features. *Radiology*.1990;176:737-40.
- Adrales G, Turk P, Wallace T, Bird R, Norton HJ, Greene F. Is surgical excision necessary for atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by mammotome? *Am J Surg*.2000;180:313-5.
- Al-Kaisi N. The spectrum of the “gray zone” in breast cytology. A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. *Acta Cytol*.1994;38:898-908.
- Allen SD, Nerurkar A, Della Rovere GU. The breast lesion excision system (BLES): a novel technique in the diagnostic and therapeutic management of small indeterminate breast lesions? *Eur Radiol*.2011;21(5):919-24.
- Alleva DQ, Smetherman DH, Farr GH Jr, Cederbom GJ. Radial scar of the breast: radiologic-pathologic correlation in 22 cases. *Radiographics*.1999;19:27-35.
- Alonso-Bartolomé P, Vega-Bolívar A, Torres-Tabanera M, Ortega E, Acebal-Blanco M, Garijo-Ayensa F et al .Sonographically guided 11-G directional vacuum-assisted breast biopsy as an alternative to surgical excision: utility and cost study in probably benign lesions. *Acta Radiol*.2004;45(4):390-6.
- American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System® (BI-RADS®) 4. Reston,Va: American College of Radiology;2003.
- Ancona A, Capodiecì M, Galiano A, Mangieri F, Lorusso V, Gatta G et al. Vacuum-assisted biopsy diagnosis of atypical ductal hyperplasia and patient management. *Radiol Med*.2011;116(2):276-91.
- Anderson TJ, Battersby S. Radial scars of benign and malignant breasts: comparative features and significance. *J Pathol*.1985;147:23-32.
- Apesteguía L, Mellado M, Sáenz J, Cordero JL, Repáraz B, De Miguel C. Vacuum-assisted breast biopsy on digital stereotaxic table of nonpalpable lesions non-recognisable by ultrasonography. *Eur Radiol*.2002 Mar;12(3):638-45.

- Aroner SA, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly JL, Colditz GA, Tamimi RM. Columnar cell lesions and subsequent breast cancer risk: a nested case-control study. *Breast Cancer Res.*2010;12:61.
- Arpino G, Allred DC, Mohsin SK, Weiss HL, Conrow D, Elledge RM. Lobular neoplasia on core-needle biopsy: clinical significance. *Cancer.*2004;101:242-50.
- Barth RJ, Gibson GR, Carney PA, Mott LA, Becher RD, Poplack SP. Detection of breast cancer on screening mammography allows patients to be treated with less-toxic therapy. *AJR Am J Roentgenol.*2005;184:324-329.
- Bartow SA, Pathak DR, Mettler FA. Radiographic microcalcifications and parenchymal patterns as indicators of histologic "high risk" benign breast disease. *Cancer.*1990;66:1721-5.
- Becker L, Trop I, David J, Latour M, Ouimet-Oliva D, Gaboury L et al. Management of radial scars found at percutaneous breast biopsy. *Can Assoc Radiol J.*2006;57:72-8.
- Becker AK, Gordon PB, Harrison DA, Hassell PR, Hayes MM, van Niekerk D et al. Flat ductal intraepithelial neoplasia 1A diagnosed at stereotactic core needle biopsy: is excisional biopsy indicated? *AJR Am J Roentgenol.*2013;200(3):682-8.
- Bedei L, Falcini F, Sanna PA, Casadei Giunchi D, Innocenti MP et al. Atypical ductal hyperplasia of the breast: the controversial management of a borderline lesion: experience of 47 cases diagnosed at vacuum-assisted biopsy. *Breast.*2006;15:196-202.
- Begum SM, Jara-Lazaro AR, Thike AA, Tse GM, Wong JS, Ho JT et al. Mucin extravasation in breast core biopsies-clinical significance and outcome correlation. *Histopathology.*2009;55(5):609-617.
- Bennett LE, Ghate SV, Bentley R, Baker JA. Is surgical excision of core biopsy proven benign papillomas of the breast necessary? *Acad Radiol.*2010;17:553-7.
- Berg WA, Krebs TL, Campassi C, Magder LS, Sun CC. Evaluation of 14- and 11-gauge directional, vacuum-assisted biopsy probes and 14-gauge biopsy guns in a breast parenchymal model. *Radiology.*1997;205(1):203-8.
- Berg WA, Mrose HE, Ioffe OB. Atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core-needle breast biopsy. *Radiology.*2001;218(2):503-9.

- Berg WA. Image-guided breast biopsy and management of high-risk lesions. *Radiol Clin North Am.*2004;42(5):935-46.
- Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS et al. Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. *Radiology.*2004;233:830-49.
- Berná-Serna JD, Torres-Alés C, Berná-Mestre JD, Sola-Pérez J. Galactography: an application of the Galactogram Imaging Classification System (GICS). *Acta Radiol.* 2010;51:128-136.
- Bernik SF, Troob S, Ying BL, Simpson SA, Axelrod DM, Siegel B et al. Papillary lesions of the breast diagnosed by core needle biopsy: 71 cases with surgical follow-up. *Am J Surg.*2009;197:473-8.
- Beute BJ, Kalisher L, Hutter RVP. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic, and mammographic features. *AJR Am J Roentgenol.*1991;157:257-65.
- Bhargava R, Dabbs D. Use of immunohistochemistry in diagnosis of breast epithelial lesions. *Adv Anat Pathol.*2007;14:93-107.
- Bianchi S, Bendinelli B, Castellano I, Piubello Q, Renne G, Cattani MG et al. Morphological parameters of flat epithelial atypia (FEA) in stereotactic vacuum-assisted needle core biopsies do not predict the presence of malignancy on subsequent surgical excision. *Virchows Arch.*2012a;461:405-17.
- Bianchi S, Giannotti E, Vanzi E, Marziali M, Abdulcadir D, Boeri C et al. Radial scar without associated atypical epithelial proliferation on image-guided 14-gauge needle core biopsy: analysis of 49 cases from a single centre and review of the literature. *Breast.*2012b;21:159-164.
- Bianchi S, Bendinelli B, Castellano I, Piubello Q, Renne G, Cattani MG et al. Morphological parameters of lobular in situ neoplasia in stereotactic 11-gauge vacuum-assisted needle core biopsy do not predict the presence of malignancy on subsequent surgical excision. *Histopathology.*2013;63(1):83-95.
- Bloodgood JC. Benign lesions of the female breast for which operation is not indicated. *JAMA.*1922;78:859-863.

- Bode MK, Rissanen T, Apaja-Sarkkinen M. Ultrasonography-guided core needle biopsy in differential diagnosis of papillary breast tumors. *Acta Radiol.*2009;50(7):722-9.
- Bolívar AV, Alonso-Bartolomé P, García EO, Ayensa FG. Ultrasound-guided core needle biopsy of non-palpable breast lesions: a prospective analysis in 204 cases. *Acta Radiol.*2005;46(7):690-5.
- Bonaventure T, Cormier B, Lebas P, Bonneau C, Michenet P. Benign papilloma: is US-guided vacuum-assisted breast biopsy an alternative to surgical biopsy? *J Radiol.*2007;88:1165-8.
- Brem RF, Behrndt VS, Sanow L, Gatewood OM. Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *AJR Am J Roentgenol.*1999;172:1405-1407.
- Brem RF, Lechner MC, Jackman R, Rapelyea JA, Evans WP, Philpotts LE et al. Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy: variables associated with carcinoma at surgical excision. *AJR Am J Roentgenol.*2008; 190:637-641.
- Brenner RJ, Jackman RJ, Parker SH, Evans 3rd WP, Philpotts L, Deutch BM et al. Percutaneous core needle biopsy of radial scars of the breast: when is excision necessary? *AJR Am J Roentgenol.*2002;179:1179-84.
- Buchanan EB. Cystosarcoma phyllodes and its surgical management. *Am Surg.*1995;61:350-5.
- Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology.*1997;202(3):843-7.
- Burnett SJ, Ng YY, Perry NM, Gilmore OJ, Allum WH, Carpenter R et al. Benign biopsies in the prevalent round of breast screening: a review of 137 cases. *Clin Radiol.*1995;50:254-8.
- Cancer Committee of the College of American Pathologists. Is “fibrocystic disease” of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med.*1986;110:171-173.

- Cangiarella J, Gross J, Symmans WF, Waisman J, Petersen B, D'Angelo D et al. The incidence of positive margins with breast conserving therapy following mammotome biopsy for microcalcifications. *J Surg Oncol*.2000;74(4):263-266.
- Caplain A, Drouet Y, Peyron M, Peix M, Faure C, Chassagne-Clément C et al. Management of patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia by vacuum-assisted core biopsy: a prospective assessment of the guidelines used at our institution. *Am J Surg*.2014;208(2):260-7.
- Cardeñosa G, Doudna C, Eklund GW. Ductography of the breast: technique and findings. *Am J Roentgenol*.1994;162:1081-7.
- Carder PJ, Khan T, Burrows P, Sharma N. Large volume "mammotome" biopsy may reduce the need for diagnostic surgery in papillary lesions of the breast. *J Clin Pathol*.2008;61:928-933.
- Carson W, Sanchez-Forgach E, Stomper P, Penetrante R, Tsangaris TN, Edge SB. Lobular carcinoma in situ: observation without surgery as an appropriate therapy. *Ann Surg Oncol*.1994;1:141-146.
- Cawson JN, Malara F, Kavanagh A, Hill P, Balasubramaniam G, Henderson M. Fourteen-gauge needle core biopsy of mammographically evident radial scars. Is excision necessary? *Cancer*.2003;97:345-51.
- Ceugnart L, Doualliez V, Chauvet MP, Robin YM, Bachellet F, Chaveron C et al.: Pure flat epithelial atypia: is there a place for routine surgery? *Diagn Interv Imaging*.2013;94:861-869.
- Chae BJ, Lee A, Song BJ, Jung SS. Predictive factors for breast cancer in patients diagnosed atypical ductal hyperplasia at core needle biopsy. *World J Surg Oncol*.2009;7:77.
- Chang JM, Moon WK, Cho N, Han W, Noh DY, Park IA et al. Management of ultrasonographically detected benign papillomas of the breast at core needle biopsy. *AJR Am J Roentgenol*.2011;196:723-9.
- Chaudhary S, Lawrence L, McGinty G, Kostroff K, Bhuiya T. Classic lobular neoplasia on core biopsy: a clinical and radio-pathologic correlation study with follow-up excision biopsy. *Mod Pathol*.2013;26:762-71.

- Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol*.2005;23(24):5534-41.
- Ciatto S, Morrone D, Catarzi S. Radial scars of the breast: review of 38 consecutive mammographic diagnoses. *Radiology*.1993;187(3):757-60.
- Conlon N, D'Arcy C, Kaplan JB, Bowser ZL, Cordero A, Brogi E et al. Radial Scar at Image-guided Needle Biopsy: Is Excision Necessary? *Am J Surg Pathol*.2015;39(6):779-85.
- Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound*.2005;33(2):47-52.
- D'Angelo PC, Galliano DE, Rosemurgy AS. Stereotactic excisional breast biopsies utilizing the Advanced Breast Biopsy Instrumentation System. *Am J Surg*.1997;174:297-302.
- Darling ML, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, Selland DL, Denison CM et al. Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large core needle breast biopsy: results of surgical excision. *AJR Am J Roentgenol*.2000;175:1341-6.
- Darvishian F, Singh B, Simsir A, Ye W, Cangiarella JF. Atypia on breast core needle biopsies: reproducibility and significance. *Ann Clin Lab Sci*.2009;39:270-276.
- David N, Labbe-Devilliers C, Moreau D, Loussouarn D, Campion L. Diagnosis of flat epithelial atypia (FEA) after stereotactic vacuum-assisted biopsy (VAB) of the breast: what is the best management: systematic surgery for all or follow-up?. *J Radiologie*.2006;87:1671.
- De Mascarel, Brouste V, Asad-Syed M, Hurtevent G, Macgrogan G. All atypia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy do not need surgical excision. *Mod Pathol*.2011;24(9):1198-206.

- Deeming G, Divakaran R, Butterworth D, Foster M. Temporomandibular region metastasis from cystosarcoma phyllodes: a case report and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg.*2003;31:325-8.
- Dennis MA, Parker S, Kaske TI, Stavros AT, Camp J. Incidental treatment of nipple discharge caused by benign intraductal papilloma through diagnostic Mammotome biopsy. *AJR Am J Roentgenol.*2000;174(5):1263-8.
- Dershaw DD, Morris EA, Liberman L, Abramson AF. Nondiagnostic stereotaxic core breast biopsy: results of rebiopsy. *Radiology.*1996;198(2):323-5.
- Deshaies I, Provencher L, Jacob S, Côté G, Robert J, Desbiens C et al. Factors associated with upgrading to malignancy at surgery of atypical ductal hyperplasia diagnosed on core biopsy. *Breast.*2011;20(1):50-5.
- Destounis SV, Murphy PF, Seifert PJ, Somerville PA, Arieno AL, Morgan RC et al. Management of patients diagnosed with lobular carcinoma in situ at needle core biopsy at a community-based outpatient facility. *AJR Am J Roentgenol.*2012;198(2):281-7.
- Dialani V, Venkataraman S, Frieling G, Schnitt SJ, Mehta TS. Does isolated flat epithelial atypia on vacuum-assisted breast core biopsy require surgical excision?. *Breast J.*2014;20(6):606-14.
- Dickinson GK. The breast physiologically and pathologically considered with relation to bleeding from the nipple. *Ann J Obstet Gynecol.*1922;3:31-34.
- Dillon MF, McDermott EW, Hill AD, O'Doherty A, O'Higgins N, Quinn CM. Predictive value of breast lesions of uncertain malignant potential and suspicious for malignancy determined by needle core biopsy. *Ann Surg Oncol.*2007;14:704-11.
- Dominici L, Liao GS, Brock J, Iglehart JD, Lotfi P, Meyer J et al. Large needle core biopsy of atypical ductal hyperplasia: results of surgical excision. *Breast J.*2012;18(5):506-8.
- D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.

- Douglas-Jones AG, Page DP. Pathology of R4 spiculated lesions in the breast screening programme. *Histopathology*.1997;30:214-20.
- Duffy SW, Tabar L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S et al. The impact of organized mammography service screening on breast cancer mortality in seven Swedish counties: a collaborative evaluation. *Cancer*.2002;95:458-69.
- Duffy SW. Recent results from the two Canadian breast screening trials. *J Med Screen*.2014;21(2):59-60.
- Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*.1985;312:146-51.
- Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA et al. Breast Cancer risk associated with proliferative breast disease and Atypical hyperplasia. *Cancer*.1993;71:1258-65.
- Eby PR, Ochsner JE, DeMartini WB, Allison KH, Peacock S, Lehman CD. Frequency and upgrade rates of atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: 9-versus 11-gauge. *AJR Am J Roentgenol*.2009;192:229-34.
- El-Sayed ME, Rakha EA, Reed J, Lee AH, Evans AJ, Ellis IO. Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Histopathology*.2008;53: 650-7.
- Ely KA, Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. *Am J Surg Pathol*.2001;25(8):1017-21.
- Esserman LE, Lamea L, Tanev S, Poppiti R. Should the extent of lobular neoplasia on core biopsy influence the decision for excision? *Breast J*.2007;13:55-61.
- Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gatsonis CA, Berg WA, Connolly J et al. Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study. *Acad Radiol*.2004;11:293-308.

- Fenoglio C, Lattes R. Sclerosing papillary proliferations in the female breast: a benign lesion often mistaken for carcinoma. *Cancer*.1974;33:691-700.
- Fisher ER, Palekar AS, Kotwal N, Lipana N. A nonencapsulated sclerosing lesion of the breast. *Am J Clin Pathol*.1979;71:240-6.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*.1998;90:1371-1388.
- Fletcher SW, Elmore JG. Clinical Practice: Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1672-1680.
- Foote FW Jr, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ. A rare form of mammary cancer. *AM J Pathol*.1941; 17: 491-496.
- Forgeard C, Benchaib M, Guerin N, Thiesse P, Mignotte, Faure C et al. Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am J Surg*.2008;196:339-45.
- Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, Rebner M, Nees AV, Paramagul C. Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary? *Radiology*.2004;231:813-819.
- Freire J, García-Berbel L, García-Berbel P, Pereda S, Azueta A, García-Arranz P et al. Collagen Type XI Alpha 1 Expression in intraductal papillomas predicts malignant recurrence. *BioMed Research International*.2015; 812027.
- Friedlander LC, Roth SO, Gavenonis SC. Results of MR imaging screening for breast cancer in high-risk patients with lobular carcinoma in situ. *Radiology*.2011;261(2):421-427.
- Frouge C, Tristant H, Guinebretière JM, Meunier M, Contesso G et al. Mammographic lesions suggestive of radial scars: microscopic findings in 40 cases. *Radiology*.1995;195:623-625.
- Fu CY, Chen TW, Hong ZJ, Chan DC, Young CY, Chen CJ et al. Papillary breast lesions diagnosed by core biopsy require complete excision. *Eur J Surg Oncol*.2012;38:1029-35.

- Gal-Gombos EC, Esserman LE, Recine MA, Poppiti Jr RJ. Large-needle core biopsy in atypical intraductal epithelial hyperplasia including immunohistochemical expression of high molecular weight cytokeratin: analysis of results of a single institution. *Breast J.*2002;8:269-74.
- Georgian-Smith D, Lawton TJ. Calcifications of lobular carcinoma in situ of the breast: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.*2001;176:1255-9.
- Gershon-Cohen J , Strickler A. Roentgenologic examination of the normal breast: its evaluation in demonstrating early neoplastic changes. *Am J Roentgenol Radium Ther.*1938;40:180-201.
- Glazebrook K, Reynolds C. Mucocele-like tumors of the breast: mammographic and sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol.*2003;180:949-954.
- Glenn ME, Throckmorton AD, Thomison JB 3rd, Bienkowski RS. Papillomas of the breast 15 mm or smaller: 4-year experience in a community-based dedicated breast imaging clinic. *Ann Surg Oncol.*2015;22(4):1133-9.
- Govindarajulu S, Narreddy SR, Shere MH, Ibrahim NB, Sahu AK, Cawthorn SJ. Sonographically guided mammotome excision of ducts in the diagnosis and management of single duct nipple discharge. *Eur J Surg Oncol.*2006;32(7):725-8.
- Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Ultrasound- guided, vacuum-assisted, percutaneous excision of breast lesions: an accurate technique in the diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *J Am Coll Surg.*2005;201:14-17.
- Gros CM, Sigrist R. Radiography and transillumination of the breast. *Strasbourg Medical.*1951;2:451-456.
- Gros CM. Méthodologie: symposium sur the sein. *J.Radiol Electr Med Nucl.* 1967;48:638-655.
- Guenin MA. Benign intraductal papilloma: diagnosis and removal at stereotactic vacuum-assisted directional biopsy guided by galactography. *Radiology.*2001;218(2):576-9.
- Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol.*2003;12:27-37.

- Gump FE, Kinne D, Schwartz GF. Current treatment for lobular carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*.1998;5:33-36.
- Gümüs H, Mills P, Gümüs M, Fish D, Jones S, Jones P et al. Factors that impact the upgrading of atypical ductal hyperplasia. *Diagn Interv Radiol*.2013;19(2):91-6.
- Ha D, Dialani V, Mehta TS, Keefe W, Iuanow E, Slanetz PJ. Mucocele-like lesions in the breast diagnosed with percutaneous biopsy: is surgical excision necessary? *AJR Am J Roentgenol*.2015;204(1):204-10.
- Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*.1978;42:737-769.
- Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology*.2013;269(3):694-700.
- Hamperl H. Radial scars (scarring) and obliterating mastopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*.1975;369(1):55-68.
- Harvey JA, Moran RE. US-guided core needle biopsy of the breast: technique and pitfalls. *Radiographics*.1998;867-877.
- Hawley JR, Lawther H, Erdal BS, Yildiz VO, Carkaci S. Outcomes of benign breast papillomas diagnosed at image-guided vacuum-assisted core needle biopsy. *Clin Imaging*.2015;39(4):576-81.
- Helvie MA, Hessler C, Frank TS, Ikeda DM. Atypical hyperplasia of the breast: mammographic appearance and histologic correlation. *Radiology*. 1991;179:759-64.
- Helvie MA. Digital mammography imaging: breast tomosynthesis and advanced applications. *Radiol Clin North Am*.2010; 48:917-929.
- Heywang-Köbrunner SH, Schaumlöffel U, Viehweg P, Höfer H, Buchmann J, Lampe D. Minimally invasive stereotactic vacuum core breast biopsy. *Eur Radiol*. 1988;8:377-385.
- Hill CB, Yeh IT. Myoepithelial cell staining patterns of papillary breast lesions: from intraductal papillomas to invasive papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2005;123:36-44.

- Hoang JK, Hill P, Cawson JN. Can mammographic findings help discriminate between atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ after needle core biopsy? *Breast*.2008;17:282-288.
- Homer MJ. Localization of nonpalpable breast lesions: technical aspects and analysis of 80 cases. *AJR Am J Roentgenol*.140:807-811.
- Hosmer D, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2^a. ed. ed. New York: Willey; 2000.
- Hou M F, Huang T J, Huang Y S, Hsieh J S. A simple method of duct cannulation and localization for galactography before excision in patients with nipple discharge. *Radiology*.1995;195:586-587.
- Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol*.2008;21:1208-16.
- Ibrahim N, Bessissow A, Lalonde L, Mesurolle B, Trop I, Lisbona A et al. Surgical outcome of biopsy-proven lobular neoplasia: is there any difference between lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia? *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(2):288-91.
- Ingegnoli A, d'Aloia C, Frattaruolo A. Flat epithelial atypia and atypical ductal hyperplasia: carcinoma underestimation rate. *Breast J*.2009;16:55-59.
- Iwuagwu OC, Calvey TA, Ilesley D, Drew PJ. Ultrasound guided minimally invasive breast surgery (UMIBS): a superior technique for gynecomastia. *Ann Plast Surg*. 2004;52(2):131-3.
- Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP 3rd, Lechner MC, Richardson TR et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic breast biopsy: improved reliability with 14-gauge, directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology*.1997;204:485-8.
- Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA Jr, Finkelstein SI, Shepard MJ. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: False-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology*.1999;210:799-405.

- Jackman RJ, Birdwell RL, Ikeda DM. Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision? *Radiology*.2002;224:548-54.
- Jackman RJ, Marzoni FA Jr, Rosenberg J. False-negative diagnoses at stereotactic vacuum-assisted needle breast biopsy: long-term follow-up of 1,280 lesions and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol*.2009;192(2):341-51.
- Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*.1999;340:430-6.
- Jaffer S , Nagi C , Bleiweiss IJ . Excision is indicated for intraductal papilloma of the breast diagnosed on core needle biopsy. *Cancer*.2009;115(13):2837-2843.
- Jaffer S, Bleiweiss IJ, Nagi CS. Benign mucocoelelike lesions of the breast: revisited. *Mod Pathol*.2011;24:683-687.
- Javitt MC. Diagnosis and management of high-risk breast lesions: Aristotle's dilemma. *AJR Am J Roentgenol*.2012;198(2):246-248.
- Joshi SC, Sharma DN, Bahadur AK, Maurya R, Kumar S, Khurana N. Cystosarcoma phyllodes: our institutional experience. *Australas Radiol*. 2003;47:434-7.
- Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Muraier M, Schulz-Wendtland R, Peter D, Heywang-Köbrunner SH. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. *Cancer*.2004;100(2):245-51.
- Khoumais NA, Scaranelo AM, Moshonov H, Kulkarni SR, Miller N, McCready DR et al. Incidence of breast cancer in patients with pure flat epithelial atypia diagnosed at core-needle biopsy of the breast. *Ann Surg Oncol*.2012;20(1):133-8.
- Kibil W, Hodorowicz-Zaniewska D, Popiela TJ, Kulig J. Vacuum-assisted core biopsy in diagnosis and treatment of intraductal papillomas. *Clin Breast Cancer*. 2013;13:129-32.

- Kil WH, Cho EY, Kim JH, Nam SJ, Yang JH. Is surgical excision necessary in benign papillary lesions initially diagnosed at core biopsy? *Breast*.2008;17:258-62.
- Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Son EJ, Park BW, Kim SI et al. Nonmalignant papillary lesions of the breast at US-guided directional vacuum-assisted removal: a preliminary report. *Eur Radiol*.2008;18(9):1774-83.
- Kim MJ, Kim SI, Youk JH, Moon HJ, Kwak JY, Park BW et al. The diagnosis of non-malignant papillary lesions of the breast: comparison of ultrasound-guided automated gun biopsy and vacuum-assisted removal. *Clin Radiol*. 2011;66(6):530-5.
- Kirwan SE, Denton ERE, Nash RM, Humphreys S, Michell MJ. Multiple 14G stereotactic core biopsies in the diagnosis of mammographically detected stellate lesions of the breast. *Clin Radiol*.2000;55:763-6.
- Kline TS. Masquerades of malignancy: a review of 4241 aspirations from the breast. *Acta Cytol*.1981;25:263-266.
- Ko ES, Cho N, Cha JH, Park JS, Kim SM, Moon WK. Sonographically-guided 14-gauge core needle biopsy for papillary lesions of the breast. *Korean J Radiol*. 2007;8(3):206-11.
- Ko E, Han W, Lee JW, Cho J, Kim EK, Jung SY et al. Scoring system for predicting malignancy in patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia at ultrasound- guided core needle biopsy. *Breast Cancer Res Treat*.2008;112:189-95.
- Ko KH, Jung HK, Youk JH, Lee KP. Potential application of ultrasound-guided vacuum assisted excision (US-VAE) for well-selected intraductal papillomas of the breast: single institutional experiences. *Ann Surg Oncol*.2012;19:908-13.
- Kohr JR, Eby PR, Allison KH, DeMartini WB, Gutierrez RL, Peacock S et al. Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications. *Radiology*. 2010;255(3):723-30.
- Kopans DB. Caution on core. *Radiology*.1994;193(2):325-6.

- Kuba S, Yamaguchi J, Ohtani H, Shimokawa I, Maeda S, Kanematsu T. Vacuum-assisted biopsy and steroid therapy for granulomatous lobular mastitis: report of three cases. *Surg Today*.2009;39(8):695-9.
- Kuhl CK. The current status of breast MR imaging. Part 1. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*.2007;244:356-378.
- Kunju LP, Kleer CG. Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: should it be excised? *Hum Pathol*.2007;38:35-41.
- Lavoué V, Roger CM, Poilblanc M, Proust N, Monghal-Verge C, Sagan C et al. Pure flat epithelial atypia (DIN 1a) on core needle biopsy: study of 60 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast Cancer Res Treat*.2011;125:121-6.
- Leborgne RA. The breast in röntgen- diagnosis. Montevideo, Uruguay: Impresora Uruguay 1953.
- Lechner MC, Jackman RJ, Brem RF, Evans WP, Parker SH, Smid AP et al. Lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous biopsy with surgical correlation: a multi-institutional study.*Radiology*.1999;213:106.
- Lee CH, Egglin TIK, Philpotts LE, Mainiero MB, Tocino I. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings. *Radiology*.1997;202:849-854.
- Lee CH, Philpotts LE, Horvath LJ, Tocino. Follow-up of breast lesions diagnosed as benign with stereotactic core-needle biopsy: Frequency of mammographic change and false-negative rate. *Radiology*.1999;212:189-194.
- Leibman AJ, Frager D, Choi P. Experience with breast biopsies using the Advanced Breast Biopsy Instrumentation System. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172:1410-1412.
- Lewin JM, Hendrick RE, Dórsi CJ, Isaacs PK, Moss LJ, Karellas A et al. Comparision of full-field mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4945 paired examinations. *Radiology*.2001;218:873-80.

- Lewin JM, Hendrick RE, Dórsi CJ, Moss LJ, Karellas A. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*.2002;179:671-7.
- Li X, Weaver O, Desouki MM, Dabbs D, Shyum S, Carter G et al. Microcalcification is an important factor in the management of breast intraductal papillomas diagnosed on core biopsy. *Am J Clin Pathol*. 2012;138:789-95.
- Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Abramson AF, Deutch BM, Hann LE. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? *Radiology*.1994;192:793-5.
- Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD, Abramson AF, Hann LE, Rosen PP. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy._*AJR Am J Roentgenol*.1995;164(5):1111-3.
- Liberman L, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Thornton CM, Rosen PP. Clip placement after stereotactic vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology*. 1997a;2005:417-422.
- Liberman L, LaTrenta LR, Van Zee KJ, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD. Stereotactic core biopsy of calcifications highly suggestive of malignancy. *Radiology*.1997b;203(3):673-7.
- Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Moris EA, Abramson AF, BorgenPI. Percutaneous removal of malignant mammographic lesions of stereotactic vacuum-assisted biopsy. *Radiology*.1998a;206:711-715.
- Liberman L, Feng TL, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF. US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology*.1998b;208:717-723.
- Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP. Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology*.1998c;208(1):251-260.
- Liberman L. Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI): Analysis of published experience. *AJR Am J Roentgenol*.1999;172:1413-1416.

- Liberman L, Bracero N, Vuolo M, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF et al. Percutaneous large-core biopsy of papillary breast lesions. *AJR Am J Roentgenol.*1999a;172:331-337.
- Liberman L, Sama M, Susnik B, Rosen PP, LaTrenta LR, Morris EA et al. Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol.*1999b;173:291-299.
- Liberman L, Drotman M, Morris EA, LaTrenta LR, Abramson AF, Zakowski MF et al. Imaging-histologic discordance at percutaneous breast biopsy. *Cancer.*2000a;89:2538-46.
- Liberman L, Sama MP. Cost-effectiveness of stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol.*2000b;175(1):53-58.
- Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am.*2002;40(3):483-500.
- Liberman L, Kaplan JB, Morris EA, Abramson AF, Menell JH, Dershaw DD. To excise or to sample the mammographic target: what is the goal of stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy? *AJR.*2002;179(3):679-83.
- Liberman L, Tornos C ,Huzjan R ,Bartella L ,Morris EA ,Dershaw DD. Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? *AJR Am J Roentgenol.*2006;186(5):1328-1334.
- Liebman AJ, Staeger CN, Charney DA. Mucocoelelike Lesions of the Breast: Mammographic Findings with Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186:1356-1360.
- Linda A, Zuiani C, Furlan A, Londero V, Girometti R, Machin P et al. Radial scars without atypia diagnosed at imaging-guided needle biopsy: how often is associated malignancy found at subsequent surgical excision, and do mammography and sonography predict which lesions are malignant? *AJR Am J Roentgenol.*2010;194(4):1146-1151.
- Linda A, Zuiani C, Furlan A, Lorenzon M, Londero V, Girometti R et al. Nonsurgical management of high-risk lesions diagnosed at core needle biopsy: can malignancy be ruled out safely with breast MRI? *AJR Am J Roentgenol.*2012;198:272-280.

- Linell F, Ljungberg O, Anderson I. Breast carcinoma: aspects of early stages, progression and related problems. *Acta Pathol Microbiol Scand A*.1980;272:14-62.
- Londero V, Zuiani C, Linda A, Vianello E, Furlan A, Bazzocchi M. Lobular neoplasia: core needle breast biopsy underestimation of malignancy in relation to radiologic and pathologic features. *Breast*.2008;17(6):623-30.
- Londero V, Zuiani C, Linda A, Battigelli L, Brondani G, Bazzocchi M. Borderline breast lesions: comparison of malignancy underestimation rates with 14-gauge core needle biopsy versus 11-gauge vacuum-assisted device. *Eur Radiol*. 2011;21:1200-6.
- Londero V, Zuiani C, Linda A, Girometti R, Bazzocchi M, Sardanelli F. High-risk breast lesions at imaging-guided needle biopsy: usefulness of MRI for treatment decision. *AJR Am J Roentgenol*.2012;199:240-250.
- London S, Conolly J, Schnitt S. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*.1992;267:941-4.
- Lopez-Medina A, Cintora E, Mugica B, Operé E, Vela AC, Ibañez T. Radial scars diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: surgical biopsy findings. *Eur Radiol*. 2006;16:1803-1810.
- Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA. Lobular neoplasia at 11-gauge vacuum-assisted stereotactic biopsy: correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. *AJR Am J Roentgenol*.2006;187(4):949-54.
- Mainiero MB, Koelliker SL, Lazarus E, Schepps B, Lee CH. Ultrasound-guided large-core needle biopsy of the breast. *J Womens Imaging*.2002;4:52-7.
- Manfrin E, Mariotto R, Remo A, Reghellin D, Falsirollo F, Dalfior D et al. Benign breast lesions at risk of developing cancer—a challenging problem in breast cancer screening programs: five years' experience of the Breast Cancer Screening Program in Verona(1999–2004). *Cancer*.2009;115(3):499-507.
- Margolin FR, Leung JW, Jacobs RP, Denny SR. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: 5 years' experience in a community hospital. *AJR Am J Roentgenol*.2001;177:559-64.

- Martel M, Barron-Rodriguez P, Tolgay Ocal I, Dotto J, Tavassoli FA. Flat DIN 1 (flat epithelial atypia) on core needle biopsy: 63 cases identified retrospectively among 1,751 core biopsies performed over an 8-year period (1992-1999). *Virchows Arch.*2007;451:883-91.
- Maxwell AJ. Ultrasound-guided vacuum-assisted excision of breast papillomas: review of 6-years experience. *Clin Radiol.*2009;64:801-806.
- Maxwell AJ, Mataka G, Pearson JM. Benign papilloma diagnosed on image-guided 14 G core biopsy of the breast: effect of lesion type on likelihood of malignancy at excision. *Clin Radiol.*2013;68(4):383-7.
- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2006;15:1159-69.
- McDivitt RW, Stevens J, Lee N, Wingo P et al. Histologic Types of benign breast disease and the risk for breast cancer. *Cancer.*1992;69:1408-14.
- Menon S, Porter GJ, Evans AJ, Ellis IO, Elston CW, Hodi Z et al. The significance of lobular neoplasia on needle core biopsy of the breast. *Virchows Arch.*2008;452:473-479.
- Mercado CL, Hamele-Bena D, Oken SM, Singer CI, Cangiarella J. Papillary lesions of the breast at percutaneous core-needle biopsy. *Radiology.*2006;238:801-8.
- Meroni S, Bozzini AC, Pruneri G, Moscovici OC, Maisonneuve P, Menna S et al. Underestimation rate of lobular intraepithelial neoplasia in vacuum-assisted breast biopsy. *Eur Radiol.*2014;24(7):1651-8.
- Meyer JE, Smith DN, DiPiro PJ, Denison CM, Frenna TH, Harvey SC et al. Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional, vacuum assisted device. *Radiology.*1997;204(2):575-576.
- Meyer JE, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, DiPiro PJ, Denison CM et al. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *JAMA.*1999;281:1638-41.
- Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, Evans DR, Peacock C, Lawinski CP et al. A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. *Clin Radiol.*2012;67:976-981.

- Middleton LP, Grant S, Stephens T, Stelling CB, Sneige N, Sahin AA. Lobular carcinoma in situ diagnosed by core needle biopsy: when should it be excised. *Mod Pathol*.2003;16:120-9.
- Mitnick JS, Vazquez MF, Harris MN, Roses DF. Differentiation of radial scar from scirrhus carcinoma of the breast: mammographic-pathologic correlation. *Radiology*.1989;173:697-700.
- Mitnick JS, Vazquez MF, Harris MN, Schechter S, Roses DF. Invasive papillary carcinoma of the breast: mammographic appearance. *Radiology*.1990;177:803-806.
- Mokbel K, Price RK, Mostafa A, Williams N, Wells CA, Perry N et al. Radial scar and carcinoma of the breast: microscopic findings in 32 cases. *Breast*. 1999;8:339-42.
- Morris EA. Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions. *Radiol Clin North Am*.2007; 45:863-880.
- Mosier AD, Keylock J, Smith DV. Benign papillomas diagnosed on large-gauge vacuum-assisted core needle biopsy which span <1.5 cm do not need surgical excision. *Breast J*.2013;19(6):611-7.
- Mulheron B, Gray RJ, Pockaj BA, Apsey H. Is excisional biopsy indicated for patients with lobular neoplasia diagnosed on percutaneous core needle biopsy of the breast? *Am J Surg*.2009;198(6):792-7.
- Murray MP, Luedtke C, Liberman L, Nehhozina T, Akram M, Brogi E. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer*.2013;119:1073-9.
- Nagi CS, O'Donnell JE, Tismenetsky M, Bleiweiss IJ, Jaffer SM et al. Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision. *Cancer*.2008;112:2152-2158.
- Nayak A, Carkaci S, Gilcrease MZ, Liu P, Middleton LP, Bassett RL Jr et al. Benign papillomas without atypia diagnosed on core needle biopsy: experience from a single institution and proposed criteria for excision. *Clin Breast Cancer*.2013;13(6):439-49.

- Neal CH, Coletti MC, Joe A, Jeffries DO, Helvie MA. Does digital mammography increase detection of high-risk breast lesions presenting as calcifications? *AJR Am J Roentgenol*.2013;201(5):1148-54.
- Nguyen CV, Albarracin CT, Whitman GJ, Lopez A, Sneige N. Atypical ductal hyperplasia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: considerations for surgical excision. *Ann Surg Oncol*.2011;18:752-61.
- Niell B, Specht M, Gerade B, Rafferty E. Is excisional biopsy required after a breast core biopsy yields lobular neoplasia? *AJR Am J Roentgenol*.2012; 199(4):929-35.
- Nielsen M, Jensen J, Andersen JA. An autopsy study of radial scars in the female breast. *Histopathology*.1985;9:287-295.
- Nielsen M, Christensen L, Andersen J. Radial scars in women with breast cancer. *Cancer*.1987;59:1019-25.
- Noel JC, Buxant F, Engohan-Aloghe C. Immediate surgical resection of residual microcalcifications after a diagnosis of pure flat epithelial atypia on core biopsy: a word of caution. *Surg Oncol*.2010;19:243-6.
- Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Clonal analysis of fibroadenoma and phyllodes tumor of the breast by means of polymerase chain reaction. *Cancer Res*.1993;53:4071-4.
- Orel SG, Evers K, Yeh IT, Troupin RH. Radial scar with microcalcifications: radiologic–pathologic correlation. *Radiology*.1992;183:479-82.
- Osborne MP, Hoda SA. Current management of lobular carcinoma in situ of the breast. *Oncology*.1994;8:45-49.
- Ouldamer L, Body G, Arbion F, Avigdor S, Michenet P. Mucocele-like lesions of the breast: management after diagnosis on ultrasound guided core biopsy or stereotactic vacuum-assisted biopsy. *Gynecol Obstet Fertil*.2010;38:455-459.
- Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast: a long-term follow-up study. *Cancer*.1985; 55:269-2708.
- Page D, Anderson T. Radial scars and complex sclerosing lesions. Page D. En: Anderson T, editor. *Diagnostic histopathology of the breast*. Edinburgh(UK): Churchill Livingstone; 1987. p. 89-103.

- Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol.*1992;23:1095-1097.
- Page DL, Simpson JF. What is atypical lobular hyperplasia and what does it mean for the patient? *J Clin Oncol.*2005;23(24):5432-3.
- Pandey S, Kornstein MJ, Shank W, de Paredes ES. Columnar cell lesions of the breast: mammographic findings with histopathologic correlation. *Radiographics.* 2007; 27(suppl 1):79-89.
- Park HL, Kwon SH, Chang SY, Huh JY, Kim JY, Shim JY et al. Long-term follow-up result of benign phyllodes tumor of the breast diagnosed and excised by ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy. *J Breast Cancer.*2012;15(2):224-229.
- Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK, Yakes WF et al. US guided automated large-core breast biopsy. *Radiology.*1993;187:507-511.
- Parkin CK, Garewal S, Waugh P, Maxwell AJ. Outcomes of patients with lobular in situ neoplasia of the breast: the role of vacuum-assisted biopsy. *Breast.*2014;23(5):651-5.
- Penco S, Rizzo S, Bozzini AC, Latronico A, Menna S, Cassano E et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy is not a therapeutic procedure even when all mammographically found calcifications are removed: analysis of 4086 procedures. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195:1255-1260.
- Peres A, Barranger E, Becette V, Boudinet A, Guinebretiere JM, Cherel P. Rates of upgrade to malignancy for 271 cases of flat epithelial atypia (FEA) diagnosed by breast core biopsy. *Breast Cancer Res Treat.*2012;133:659-66.
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006. p. 219-312.
- Petterson A, Hankinson SE, Willet W, Lagiou P, Trichopoulos D, Tamini RM. Non-dense mammographic area and risk of breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2011;13:100.

- Pfarl G, Helbich TH, Riedl CC, Wagner T, Gnant M, Rudas M et al. Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: a validation study. *AJR Am J Roentgenol.*2002;179(6):1503-7.
- Philpotts LE, Shaheen NA, Carter D, Lange RC, Lee CH. Comparison of rebiopsy rates after stereotactic core needle biopsy of the breast with 11-gauge vacuum suction probe versus 14-gauge needle and automatic gun. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(3):683-687.
- Philpotts LE, Shaheen NA, Jain KS, Carter D, Lee CH. Uncommon high-risk lesions of the breast diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: clinical importance. *Radiology.*2000;216(3):831-7.
- Philpotts LE, Hooley RJ, Lee CH. Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol.*2003;180(2):347-51.
- Pisano ED, Gatsonis CA, Yaffé MJ, Hendrick RE, Tosteson A, Fryback DG et al. American College of Radiology Imaging Network Digital mammographic Screening Trial: Objectives and methodology. *Radiology.*2005;236:404-12.
- Piubello Q, Parisi A, Eccher A, Barbazeni G, Franchini Z, Iannucci A. Flat epithelial atypia on core needle biopsy: Which is the right management? *Am J Surg Pathol.*2009;33:1078.
- Plantade R, Gerard F, Hammou JC. Management of non-malignant papillary lesions diagnosed on percutaneous biopsy. *J Radiol.*2006(87):299-305.
- Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM. Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. *AJR Am J Roentgenol.*2007;189(3):616-623.
- Port ER , Park A , Borgen PI , Morris E , Montgomery LL . Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia . *Ann Surg Oncol.*2007;14(3):1051-1057.
- Provencher L, Jacob S, Côté G, Hogue JC, Desbiens C, Poirier B et al. Low frequency of cancer occurrence in same breast quadrant diagnosed with lobular neoplasia at percutaneous needle biopsy. *Radiology.*2012;263:43-52.

- Rajan S, Sharma N, Dall BJ, Shaaban AM. What is the significance of flat epithelial atypia and what are the management implications? *J Clin Pathol*. 2011a;64:1001-4.
- Rajan S, Wason AM, Carder PJ. Conservative management of screen - detected radial scars: role of mammotome excision. *J Clin Pathol*. 2011b;64:65-8.
- Rao A, Parker S, Ratzer E, Stephens J, Fenoglio M. Atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by 11-gauge directional vacuum- assisted biopsy. *Am J Surg*. 2002;184:534–537.
- Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH. Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:914-21.
- Resetskova E, Edelweiss M, Albarracin CT, Yang WT. Management of radial sclerosing lesions of the breast diagnosed using percutaneous vacuum- assisted core needle biopsy: recommendations for excision based on seven years' experience at a single institution. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(2):335-343.
- Reynolds HE. Core needle biopsy of challenging benign breast conditions: a comprehensive literature review. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(5):1245-50.
- Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R Jr. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(6):1401-1408.
- Rosen EL, Bentley RC, Baker JA, Soo MS. Imaging-guided core needle biopsy of papillary lesions of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:1185-1192.
- Rosen PP. Mucocele-like tumors of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1986;10:464-469.
- Rosen PP. Lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia. En: Rosen PP, editor. *Rosen's breast pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997a:507-44.
- Rosen PP. Radial sclerosing lesions. En: Rosen PP, editor. *Rosen's breast pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997b:76-81.

- Rosen PP. Benign papillary tumors. En: Rosen PP, editor. Rosen's breast pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997c:67-104
- Rosen PP. Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma. Am J Surg Pathol.1999;23(12):1561.
- Rubin E, Visscher DW, Alexander RW, Urist MM, Maddox WA. Proliferative disease and atypia in biopsies performed for nonpalpable lesions detected mammographically. Cancer.1988;61:2077-82.
- Sanders ME, Page DL, Simpson JF, Schuyler PA, Dale Plummer W, Dupont WD. Interdependence of radial scar and proliferative disease with respect to invasive breast carcinoma risk in patients with benign breast biopsies. Cancer. 2006;106:1453-61.
- Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection?. European Radiology. 2007;17(4):873-87.
- Sauer G, Deissler H, Strunz K, Helms G, Remmel E, Koretz K et al. Ultrasound-guided large - core needle biopsies of breast lesions: analysis of 962 cases to determine the number of samples for reliable tumour classification. Br J Cancer. 2005;92(2):231-5.
- Schnitt SJ. Columnar cell lesions of the breast: pathological features and clinical significance. Curr Diagn Pathol.2004; 10:193-203.
- Schoonjans JM, Brem RF. Fourteen-gauge ultrasonographically guided large-core needle biopsy of breast masses. J Ultrasound Med.2001;20:967-972.
- Schouten van der Velden AP, Schlooz-Vries MS, Boetes C, Wobbes T. Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review. Am J Surg.2009;198:262-269.
- Schueller G, Jaromi S, Ponhold L, Fuchsjaeger M, Memarsadeghi M, Rudas M et al. US-guided 14-gauge core-needle breast biopsy: results of a validation study in 1352 cases. Radiology.2008;248(2):406-13.
- Senetta R, Campanino PP, Mariscotti G, Garberoglio S, Daniele L, Pennecchi F, et al. Columnar cell lesions associated with breast calcifications on vacuum-

- assisted core biopsies: clinical, radiographic, and histological correlations. *Mod Pathol*.2009;22:762-9.
- Shah VI, Flowers CI, Douglas-Jones AG, Dallimore NS, Rashid M. Immunohistochemistry increases the accuracy of diagnosis of benign papillary lesions in breast core needle biopsy specimens. *Histopathology*.2006;48:683-91.
 - Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C, Jakub JW, Deperi ER, Glazebrook KN .Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol*.2012;19:3131-3138.
 - Silverstein MJ, Gamagami P, Rosser RJ, Gierson ED, Colburn WJ, Handel N et al. Hooked-wire-directed breast biopsy and overpenetrated mammography. *Cancer*.1987;59(4):715-22.
 - Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, Jones C, Parry S, Sloane JP et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol*.2005;29:734-46.
 - Skaane P, Young K, Skjennald A. Population-based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading-Oslo I study. *Radiology*.2003;229:877-84.
 - Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program--the Oslo II Study. *Radiology*.2004;232:197-204.
 - Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*.2013;267:47-56.
 - Skandarajah AR , Field L , Yuen Larn Mou A, Buchanan M, Evans J, Hart S et al . Benign papilloma on core biopsy requires surgical excision . *Ann Surg Oncol*.2008;15(8):2272-2277.
 - Slawson SH, Johnson BA. Ductography: how to and what if? *Radiographics*. 2001;21:133-50.

- Sloane JP, Mayers MM. Carcinoma and atypical hyperplasia in radial scars and complex sclerosing lesions: importance of lesion size and increasing patient age. *Histopathology*.1993;23:225-31.
- Smith DN, Rosenfield Darling ML, Meyer JE, Denison CM, Rose DI, Lester S et al. The utility of ultrasonographically guided large-core needle biopsy: results from 500 consecutive breast biopsies. *J Ultrasound Med*.2001;20:43-9.
- Smith RA, Duffy SW, MPhil RG, Tabar L, Yen AMF, Chen THH. The randomized trials of breast cancer screening: What have we learned?. *Radiol Clin N Am*. 2004;42:793-806.
- Sneige N, Wang J, Baker BA, Krishnamurthy S, Middleton LP. Clinical, histopathologic and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: a report of 24 cases. *Mod Pathol*.2002;15:1044-50.
- Sneige N, Lim SC, Whitman GJ, Krishnamurthy S, Sahin AA, Smith TL et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision. *Am J Clin Pathol*.2003;119(2):248-53.
- Sohn V, Arthurs Z, Herbert G, Keylock J, Perry J, Eckert M et al. Atypical ductal hyperplasia: improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted versus the 14-gauge core biopsy needle. *Ann Surg Oncol*.2007a;14:2497-2501.
- Sohn V, Keylock J, Arthurs Z, Wilson A, Herbert G, Perry J et al. Breast papillomas in the era of percutaneous needle biopsy. *Ann Surg Oncol*.2007b;14(10):2979-84.
- Sohn VY, Arthurs ZM, Kim FS, Brown TA. Lobular neoplasia: is surgical excision warranted? *Am Surg*.2008;74(2):172-7.
- Sohn VY, Causey MW, Steele SR, Keylock JB, Brown TA. The treatment of radial scars in the modern era: surgical excision is not required. *Am Surg*.2010;76:522-525.
- Sohn YM, Park SH. Comparison of sonographically guided core needle biopsy and excision in breast papillomas: clinical and sonographic features predictive of malignancy. *J Ultrasound Med*.2013;32:303-11.

- Solorzano S, Mesurolle B, Omeroglu A, El Khoury M, Kao E, Aldisa et al. Flat epithelial atypia of the breast; pathological -radiological correlation. *AJR Am J Roentgenol.*2011;197:740-6.
- Sperber F, Blank A, Metser U, Flusser G, Klausner JM, Lev-Chelouche D. Diagnosis and treatment of breast fibroadenomas by ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy. *Arch Surg.*2003;138(7):796-800.
- Stein LF, Zisman G, Rapelyea JA, Schwartz AM, Abell B, Brem RF. Lobular carcinoma in situ of the breast presenting as a mass. *AJR Am J Roentgenol.*2005;184:1799-801.
- Sudarshan M, Meguerditchian AN, Mesurolle B, Meterissian S. Flat epithelial atypia of the breast: characteristics and behaviors. *Am J Surg.*2011;201:245-50.
- Svahn TM, Chakraborty DP, Ikeda D, Zackrisson S, Do Y, Mattsson S et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of diagnostic accuracy. *Br J Radiol.*2012;85:1074-1082.
- Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A et al. Efficacy of breast cancer screening by age: new results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer.*1995;75:2507-2517.
- Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer.*1990;65:518-29.
- Tavassoli FA. Pathology of the breast. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1992: 171-176.
- Tavassoli F, Hoefler H, Rosai J et al. Intraductal proliferative lesions. En: Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2003: 63-73.
- Teng-Swan Ho J, Tan PH, Hee SW, Su-Lin Wong J. Underestimation of malignancy of atypical ductal hyperplasia diagnosed on 11-gauge stereotactically guided Mammotome breast biopsy: an Asian breast screen experience. *Breast.*2008;17:401-6.

- Tennant SL, Evans A, Hamilton LJ, James J, Lee AH, Hodi Z et al. Vacuum-assisted excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) - an alternative to surgery in selected cases. *Breast*.2008;17:546-9.
- Torres-Tabanera M, Alonso-Bartolomé P, Vega-Bolivar A, Sánchez-Gómez SM, Lag-Asturiano E, Sainz-Miranda M et al. Percutaneous microductectomy with a directional vacuum-assisted system guided by ultrasonography for the treatment of breast discharge: experience in 63 cases. *Acta Radiol*. 2008;49(3):271-6.
- Travade A, Isnard A, Bouchet F, Bagard C. Non-palpable breast lesions and core needle biopsy with Mammotome 11G: is surgery required in patients with atypical ductal hyperplasia?. *J Radiol*.2006;87(3):307-10.
- Treves N, Sutherland DJ. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a clinicopathological study of 77 cases. *Cancer*.1951;4:1286-332.
- Uzoaru I, Morgan BR, Liu ZG, Bellafiore FJ, Gaudier FS, Lo JV et al. Flat epithelial atypia with and without atypical ductal hyperplasia: to re-excise or not. Results of a 5-year prospective study. *Virchows Arch*.2012;461:419-23.
- Van Goethem M, Tjalma W, Schelfout K, Verslegers I, Biltjes I, Parizel P. Magnetic resonance imaging in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*.2006;32:901-910.
- Van Zee KJ, Ortega Pérez G, Minnard E, Cohen MA. Preoperative galactography increases the diagnostic yield of major duct excision for nipple discharge. *Cancer*.1998;82:1874-80.
- Vega A, Gonzalez-Tutor A, Millan R, Erasun F, Lastra D, Garijo F. Biopsia dirigida de lesiones no palpables de mama. *Radiología*.1988;30:185-191.
- Vega A, Garijo F. Radial scar and tubular carcinoma. Mammographic and sonographic findings. *Acta Radiol*.1993;34(1):43-7.
- Vega Bolívar A, Landeras Alvaro R, Ortega García E. Intraductal placement of a Kopans spring-hookwire guide to localize nonpalpable breast lesions detected by galactography. *Acta Radiol*.1997;38(2):240-2.

- Vega A, Mosquera J, Delgado A, Sogo C, Ortega E, Garijo F et al. Alteraciones proliferativas de la mama en lesiones no palpables detectadas por mamografía. *Radiología*.2000;42(5):299-304.
- Villa A, Tagliafico A, Chiesa F, Chiaramondia M, Friedman D, Calabrese M. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy performed on suspicious clustered microcalcifications: could patients without residual microcalcifications be managed conservatively? *AJR Am J Roentgenol*.2011;197:1012-8.
- Villa A, Chiesa F, Massa T, Friedman D, Canavese G, Baccini P et al. Flat Epithelial Atypia: Comparison Between 9-Gauge and 11-Gauge Devices. *Clinical Breast Cancer*.2013;6:450-4.
- Wagoner MJ, Laronga C, Acs G. Extent and histologic pattern of atypical ductal hyperplasia present on core needle biopsy specimens of the breast can predict ductal carcinoma in situ in subsequent excision. *Am J Clin Pathol*.2009;131:112-21.
- Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Annals of Internal Medicine*.2008;148(9):671-9.
- Wellings SR, Alpers CE. Subgross pathologic features and incidence of radial scars in the breast. *Human Pathol*.1984;15:475-479.
- Wen X, Cheng W. Nonmalignant Breast Papillary Lesions at Core-Needle Biopsy: a Meta-analysis of Underestimation and Influencing Factors. *Ann Surg Oncol*. 2012;20:94-101.
- Whitworth PW, Simpson JF, Poller WR, Schonholz SM, Turner JF, Phillips RF et al. Definitive diagnosis for high-risk breast lesions without open surgical excision: the Intact Percutaneous Excision Trial (IPET). *Ann Surg Oncol*.2011;18(11):3047-52.
- Winchester DJ, Bernstein JR, Jeske JM, Nicholson MH, Hahn EA, Goldschmidt RA et al. Upstaging of atypical ductal hyperplasia after vacuum assisted 11-gauge stereotactic core needle biopsy. *Arch Surg*.2003;138:619-22.

- Wyss P, Varga Z, Rössle M, Rageth CJ. Papillary lesions of the breast: outcomes of 156 patients managed without excisional biopsy. *Breast J.*2014;20:394-401.
- Yamaguchi R, Tanaka M, Tse GM, Yamaguchi M, Terasaki H, Hirai Y et al. Management of breast papillary lesions diagnosed at ultrasound-guided vacuum-assisted and core needle biopsies. *Histopathology.*2015;66(4):565-76.
- Yang WT, Suen M, Metreweli C. Sonographic features of benign papillary neoplasms of the breast: review 22 patients. *J Ultrasound Med.*1997;16:161-168.
- Yi W, Xu F, Zou Q, Tang Z. Completely removing solitary intraductal papillomas using the Mammotome system guided by ultrasonography is feasible and safe. *World J Surg.*2013;37(11):2613-7.
- Youn I, Kim MJ, Moon HJ, Kim EK. Absence of residual microcalcifications in Atypical Ductal Hyperplasia Diagnosed via Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy: Is Surgical Excision Obviated? *J Breast Cancer.*2014;17(3):265-9.
- Youk JH, Kim EK, Kwak JY, Son EJ, Park BW, Kim SI. Benign papilloma without atypia diagnosed at US-guided 14-gauge core needle biopsy: clinical and US features predictive of upgrade to malignancy. *Radiology.*2011a;258:81-8.
- Youk JH, Kim MJ, Son EJ, Kwak JY, Kim EK. US-guided vacuum-assisted percutaneous excision for management of benign papilloma without atypia diagnosed at US-guided 14-gauge core needle biopsy. *Ann Surg Oncol.*2011b; 19:922-928.
- Zografos GC, Zagouri F, Sergentanis TN, Koulocheri D, Nonni A, Oikonomou V et al. Is zero underestimation feasible? Extended Vacuum-Assisted Breast Biopsy in solid lesions - a blind study. *World J Surg Oncol.*2007;5:53.
- Zografos GC, Zagouri F, Sergentanis T, Nonni A, Koulocheri D, Patsouris E. Lesions of "uncertain malignant potential" diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy: an unclear management? *Ann Surg Oncol.*2008a;15(7):2053-4.
- Zografos GC, Zagouri F, Sergentanis TN, Nonni A, Michalopoulos NV, Kontogianni P et al. Diagnosing papillary lesions using vacuum-assisted breast biopsy: should conservative or surgical management follow? *Onkologie.*2008b;31:653-6.

- Zuiani C, Londero V, Bestagno A, Puglisi F, Di Loreto C, Bazzocchi M. Proliferative high-risk lesions of the breast: contribution and limits of US-guided core biopsy. Radiol Med.2005;110(5-6):589-602.

ANEXO I

SISTEMA BI-RADS ®: LÉXICO

1. Semiología mamográfica:

- **Composición tisular:** en función de la proporción de tejido fibroglandular y adiposo, se distinguen cuatro tipos de patrones mamográficos normales: adiposo, densidad media, densidad heterogénea y denso (figura 42).

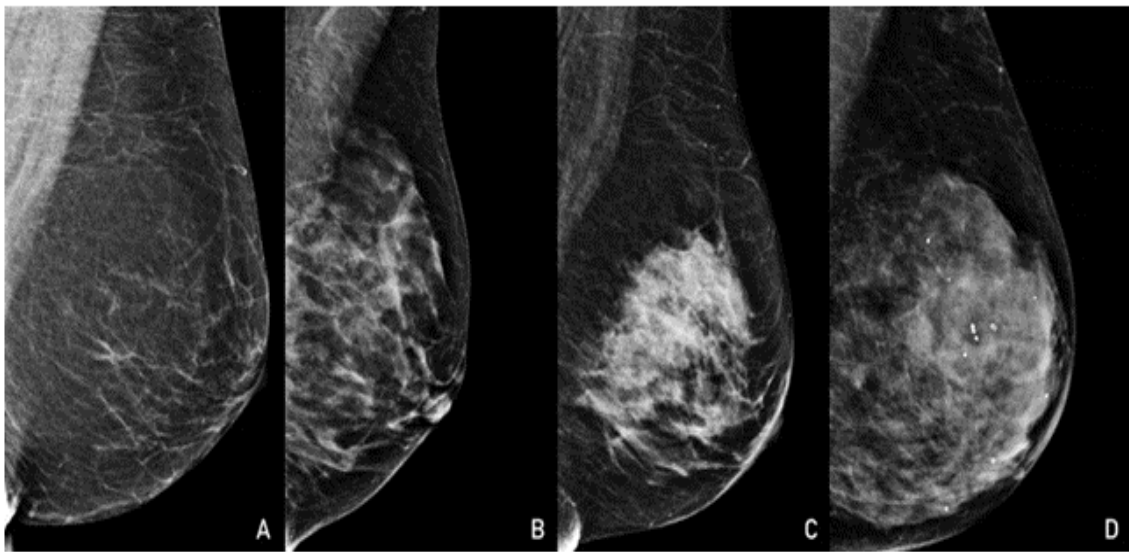


Figura 42. Patrón adiposo (A), densidad media (B), densidad heterogénea (C) y denso (D)

- **Tipos de lesiones**
 - **Nódulos:** lesiones ocupantes de espacio visibles en dos proyecciones. Se describen semiológicamente en función de su morfología, márgenes y densidad.
 - **Calcificaciones:** depósitos de sales de calcio en una zona de la mama que se clasifican en función de la morfología de las partículas y su patrón de distribución.
 - **Distorsión de la arquitectura:** área de espiculaciones que irradian desde un punto central sin presencia de nódulo claramente visible.
 - **Densidad asimétrica focal:** densidad volumétrica de tejido visible en dos proyecciones con morfología similar y que carece de bordes definibles.

2. Semiología ecográfica:

- **Estructura ecográfica circundante:** composición tisular ecográfica, equivalente a la composición tisular en la mamografía:
 - Ecoestructura homogénea-grasa
 - Ecoestructura homogénea-fibroglandular
 - Ecoestructura heterogénea
- **Tipos de lesiones:**
 - **Nódulos:** lesiones ocupantes de espacio identificables en dos planos ortogonales. Semiológicamente, se describen en función de siete características: morfología, orientación, márgenes, límites de la lesión, patrón ecogénico, hallazgos acústicos posteriores y tejido circundante.
 - **Calcificaciones:** aunque la ecografía no es la técnica adecuada en el estudio de las microcalcificaciones, puede ser útil para la identificación de nódulos sólidos o conductos patológicos asociados a las mismas.

3. Semiología en RM tras la administración de contraste paramagnético:

- **Análisis morfológico:**
 - **Focos:** puntos de realce de contraste menores de 5 mm, sin características definidas de nódulo
 - **Nódulo:** lesión tridimensional que se define por su morfología, márgenes y características de realce interno de contraste.
 - **Realce no nodular:** área de captación sin nódulo definido. Se clasifica según su distribución y patrón de realce interno.
- **Análisis dinámico:**
 - **Fase de realce inicial (en los primeros 2 minutos):** rápida, intermedia o lenta.
 - **Fase de realce tardío (después de los dos minutos o cuando la curva comienza a cambiar):** persistente, meseta o lavado.

SISTEMA BIRADS ®: CATEGORIZACIÓN Y RECOMENDACIONES

- **Categoría BIRADS 1 (negativa o normal).**
 - **Probabilidad de carcinoma:** no está incrementada.
 - **Semiología:** mama normal, sin hallazgos relevantes.
 - **Recomendación y manejo diagnóstico:** evaluación a intervalos habituales

- **Categoría BIRADS 2 (hallazgos benignos).**
 - **Probabilidad de carcinoma:** no está incrementada.
 - **Semiología:** Dentro de esta categoría se encuadran fundamentalmente los siguientes tipos de lesiones de carácter definitivamente benigno:
 - **nódulos** solitarios o múltiples de morfología redondeada, oval o lobulada y márgenes circunscritos, con calcificaciones groseras o con contenido graso (lipomas, quistes oleosos, galactoceles, hamartomas y ganglios intramamarios).
 - **microcalcificaciones** típicamente benignas.
 - **distorsión** de la arquitectura en clara relación con cicatriz quirúrgica.
 - **quistes simples**
 - **Recomendación y manejo diagnóstico:** evaluación a intervalos habituales.

- **Categoría BIRADS 3 (lesiones probablemente benignas).**
 - **Probabilidad de carcinoma:** $\leq 2\%$.
 - **Semiología:** Dentro de esta categoría se encuadran fundamentalmente los siguientes tipos de lesiones:
 - **nódulos** sólidos de morfología redondeada, oval o lobulada, márgenes circunscritos, densidad mamográfica igual al parénquima e hipoeecogénicos en la ecografía.
 - **asimetrías** focales no palpables.
 - **microcalcificaciones** puntiformes, agrupadas.

- **Recomendación y manejo diagnóstico:** El protocolo más aceptado es la realización de un estudio unilateral a los 6 meses seguido de un estudio bilateral a los 12 y 24 meses del inicial. Una estabilidad demostrada de 24 meses se considera apropiada para confirmar benignidad en nódulos y asimetrías focales. El seguimiento de microcalcificaciones debe prolongarse más en el tiempo (3-4 años).
 - **Punción percutánea.** Estará indicada en las siguientes situaciones: ansiedad o preferencia de la paciente, cuando no existe certeza de cumplimiento del protocolo completo de seguimiento, en caso de embarazo, cuando existe un diagnóstico de carcinoma concomitante, en pacientes en tratamiento hormonal sustitutivo o cuando existen factores de riesgo (antecedentes familiares y / o personales de carcinoma de mama u ovario).
- **Categoría BIRADS 4 (lesiones sospechosas).**
- **Probabilidad de carcinoma:** 2-94 %. Se consideran tres subcategorías:
 - 4A (probabilidad de carcinoma, 2-10 %)
 - 4B (probabilidad de carcinoma, 11-50 %)
 - 4C (probabilidad de carcinoma, 51-94 %)

Sin embargo, el sistema BIRADS no ha definido claramente hasta este momento las características radiológicas específicas de cada una de estas subcategorías.
 - **Semiología:** Dentro de la categoría 4 se encuadran fundamentalmente los siguientes tipos de lesiones:
 - **nódulos y microcalcificaciones** que no cumplen los criterios semiológicos de las categorías BIRADS 2, 3 y 5 .
 - **distorsión de la arquitectura:** la probabilidad de carcinoma en la práctica clínica oscila entre el 30 y el 40 %. La presencia de un centro radiodenso o de microcalcificaciones asociadas aumenta la probabilidad de malignidad hasta el 75%.
 - **Recomendación y manejo diagnóstico:** en todos los casos es la biopsia percutánea con aguja gruesa de calibre 12-14G en nódulos, o preferiblemente, biopsia con sistemas de vacío en microcalcificaciones y distorsiones de la

arquitectura (en este tipo de lesiones la probabilidad de infravaloración de un cáncer de mama es mayor con aguja gruesa). La actitud final de manejo de la lesión tras la punción depende de la congruencia radiopatológica y la subcategoría de sospecha:

- **biopsia quirúrgica:** será necesaria en aquellas pacientes en las que los resultados de la biopsia sean de benignidad pero no congruentes con la sospecha asignada a las subcategorías 4B/4C, y en todos los resultados histológicos que impliquen un alto riesgo de cáncer de mama.
- **seguimiento a corto plazo:** en aquellas pacientes con resultado de benignidad en la punción en la subcategorías 4A y en las 4B/4C con congruencia radiopatológica (se les aplicará el mismo protocolo que en lesiones probablemente benignas).

▪ **Categoría BIRADS 5 (lesiones de alta sospecha).**

- **Probabilidad de carcinoma:** $\geq 95\%$.
- **Semiología:**
 - **nódulos** de morfología irregular y/o márgenes espiculados, con o sin microcalcificaciones asociadas.
 - **microcalcificaciones** de alta sospecha (grupos de partículas heterogéneas, de aspecto lineal y ramificado y distribución segmentaria).
- **Recomendación y manejo diagnóstico:** el estudio histológico está indicado en todos los casos, mediante punción biopsia con aguja gruesa de calibre 12-14 G en nódulos y, preferiblemente, biopsia con sistemas de vacío en microcalcificaciones. El papel de la punción es conseguir la confirmación de carcinoma para iniciar la planificación terapéutica. La biopsia quirúrgica diagnóstica estará indicada en todos los casos en los que la punción no confirme el diagnóstico de carcinoma.

ANEXO II

SISTEMA GICS: CATEGORIZACIÓN Y RECOMENDACIONES

- **Categoría GICS 1 (normal o negativa para malignidad)**
 - ***Semiología:*** el sistema ductal se ramifica de forma uniforme, tiene unos contornos lisos y disminuye de calibre progresivamente desde el seno lactífero, donde tiene un calibre $\leq$ a 3 mm, hasta las ramificaciones terminales.
 - ***Recomendación y manejo diagnóstico:*** seguimiento radiológico habitual.

- **Categoría GICS 2 (hallazgos benignos)**
 - ***Semiología:*** ectasia ductal (calibre del sistema ductal > 3 mm) sin defectos de repleción asociados y cambios fibroquísticos (comunicación entre conductos y quistes).
 - ***Recomendación y manejo diagnóstico:*** seguimiento a corto plazo, galactografía a los 3-6 meses.

- **Categoría GICS 3 (hallazgos probablemente benignos)**
 - ***Semiología:*** lesión ocupante de espacio en el interior de un conducto, generalmente principal, de bordes cóncavos, con ectasia ductal e incluso obstrucción completa del ducto.
 - ***Recomendación y manejo diagnóstico:*** biopsia

- **Categoría GICS 4 (hallazgos sospechosos de malignidad)**
 - ***Semiología:*** múltiples defectos de repleción, frecuentemente en conductos segmentarios y subsegmentarios, con ectasia ductal asociada .
 - ***Recomendación y manejo diagnóstico:*** biopsia

- **Categoría GICS 5 (hallazgos de alta sospecha de malignidad)**
 - ***Semiología:*** múltiples defectos de repleción de pequeño tamaño, de aspecto “apolillado” y con irregularidades de la pared ductal, sin ectasia ductal; obstrucción completa, abrupta y de bordes irregulares de un conducto; extravasación de contraste asociada a un conducto de trayecto filiforme en

mujeres mayores de 50 años; estenosis ductales con cambios abruptos de calibre; áreas de estenosis y dilataciones en conductos segmentarios y subsegmentarios; microquistes ($\leq 6\text{mm}$) asociados a defectos de repleción; distorsiones de la estructura del árbol ductal.

- ***Recomendación y manejo diagnóstico:*** biopsia

