



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
DEPARTAMENT DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Medicina**

## **TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO PROSPECTIVO DE EXÉRESIS PERCUTÁNEA  
ECOGUIADA DE LESIONES BENIGNAS DE MAMA CON  
TÉCNICA ASISTIDA POR VACÍO (US- VAE)**

### **Autor**

Juan Pablo Salazar Gutiérrez

### **Directores**

Dra. Isabel T. Rubio Rodríguez  
Dr. Jordi Giralt López de Sagredo  
Dr. Rafael Salvador Tarrasón

### **Tutor**

Dr. Jordi Giralt López de Sagredo

2017

# **ESTUDIO PROSPECTIVO DE EXÉRESIS PERCUTÁNEA ECOGUIADA DE LESIONES BENIGNAS DE MAMA CON TÉCNICA ASISTIDA POR VACÍO (US- VAE)**

**Autor:**

Juan Pablo Salazar Gutiérrez

**Directores:**

Dra. Isabel T. Rubio Rodríguez

Dr. Jordi Giralt López de Sagredo

Dr. Rafael Salvador Tarrasón

**Tutor:**

Dr. Jordi Giralt López de Sagredo

*“The only way to discover the limits of the possible is to go beyond them into the impossible.”*

*Arthur C. Clarke*

*Para Dilla, Adrián y Sofía...*

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Isabel Rubio, quien me ha dado el honor y el privilegio de aprender a su lado la constante búsqueda de la excelencia en el tratamiento de las pacientes en patología mamaria. Gracias por confiar en mí, ayudarme en todo momento, permitiéndome crecer como profesional y persona.

Agradezco especialmente al Dr. Jordi Giralt. Es un lujo contar con su extraordinaria capacidad de dirección y tutoría. Sus ideas claras y siempre acertadas le han dado sentido a esta tesis, pero sobre todo su amable disposición y consejo me han dado fuerzas para continuar adelante.

Esta tesis no hubiera existido sin el esfuerzo del Dr. Rafael Salvador por innovar y comenzar las exéresis percutáneas en el Hospital Vall d'Hebron. Su energía y dedicación son admirables.

A mis compañeros de radiología Dres. de Torres, Miranda, Rus, Domínguez y Raigosa por permitirme aprender a vuestro lado y sobre todo por vuestra amistad. Nacho no solo has sido parte fundamental en cada etapa de esta tesis sino un amigo incondicional en momentos en que todo parecía colapsar.

Agradezco a los cirujanos y ginecólogos de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall d'Hebron Dres. Espinosa, Córdoba, Rodríguez, Esgueva, Cortadellas, Siso, Suárez y Díaz. Gracias por depositar su confianza y creer en nuestra capacidad de mejorar la atención que damos a las pacientes.

Al Dr. Vicente Peg por analizar cientos de cilindros BAV y resumirlos en una interpretación precisa y confiable.

Al personal administrativo y de enfermería de Radiología de la Unidad de Patología Mamaria. Tony, Ana, Sandra, Concha e Irene sin vuestra ayuda ninguna de las exéresis hubiera sido posible.

Un especial agradecimiento a cada una de las pacientes que participó en este trabajo ya que sin ellas y su valentía de explorar nuevas alternativas no existiría esta tesis.

A mis padres y hermano, que me enseñaron a nunca mirar atrás y me han ayudado a luchar por conquistar mis sueños en medio de dificultades. Gracias a Dios por darme esta oportunidad y personas maravillosas a mi lado.

A Claudia, tu eres mi motivación y mi fortaleza para emprender proyectos que parecen imposibles partiendo con viento en contra y con tu ayuda lograr realizarlos, sin ti nada de esto sería realidad. A Adrián y Sofía que son la razón para dar lo mejor de mí cada día.

## ABREVIATURAS

<b>AEP</b>	Atipia de epitelio plano
<b>BAG</b>	Biopsia con aguja gruesa
<b>BAV</b>	Biopsia asistida por vacío
<b>BI-RADS®</b>	Breast Imaging Reporting and Data System
<b>CIE</b>	Cuadrante inferior-externo
<b>CIINT</b>	Cuadrante inferior-interno
<b>CDI</b>	Carcinoma ductal infiltrante
<b>CDIS</b>	Carcinoma ductal in-situ
<b>CLI</b>	Carcinoma lobulillar infiltrante
<b>CLIS</b>	Carcinoma lobulillar in-situ
<b>CSE</b>	Cuadrante superior-externo
<b>CSI</b>	Cuadrante superior-interno
<b>DBT</b>	Digital Breast Tomosynthesis (sigla en inglés)
<b>2D/DBT</b>	Mamografía digital 2D más tomosíntesis
<b>s2D/DBT</b>	Mamografía sintetizada 2D más tomosíntesis
<b>PAAF</b>	Punción aspiración con aguja fina
<b>PASH</b>	Hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma (siglas en inglés)
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>US-VAE</b>	Ultrasound Vacuum-Assisted Excision
<b>UCE</b>	Unión cuadrantes externos
<b>UCINF</b>	Unión cuadrantes internos
<b>UCINT</b>	Unión cuadrantes internos

## CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	iv
ABREVIATURAS.....	v
CONTENIDO.....	vi
INDICE DE TABLAS .....	ix
INDICE DE FIGURAS .....	x
1. INTRODUCCION.....	1
1.1 Patología benigna de la mama.....	1
Definición .....	1
Clasificación .....	2
Cambios fibroquísticos .....	3
Lesiones no proliferativas y proliferativas .....	3
Tumores fibroepiteliales.....	4
Tumores papilares .....	6
Otros tumores benignos .....	6
1.2 Características radiológicas de las lesiones proliferativas y no proliferativas benignas de mama .....	7
Clasificación BI-RADS® .....	7
Mamografía 2D y 3D.....	9
Ecografía .....	10
Biopsia percutánea ecoguiada.....	13
1.3 Manejo de lesiones benignas no proliferativas y proliferativas sin atipias.....	16
Diagnóstico clínico-radiológico.....	16
Seguimiento de lesiones con histología benigna.....	17
Tratamiento quirúrgico.....	18
Tratamiento percutáneo mínimamente invasivo .....	19
1.4 Exéresis percutánea ecoguiada de lesiones benignas mediante BAV.....	19
Sistemas disponibles.....	20
Estado actual Ultrasound Vacuum-Assisted Excision (US-VAE).....	22
US-VAE en tratamiento de papilomas .....	25
Complicaciones .....	27
Valoración cosmética y costo .....	28
Valoración ecográfica post-exéresis .....	29

2.	HIPOTESIS .....	31
3	OBJETIVOS .....	32
3.1	Generales .....	32
3.2	Específicos.....	32
4.	MATERIALES Y METODOS.....	34
4.1	Diseño del estudio .....	34
4.2	Población a estudio.....	34
4.3	Exéresis percutánea ecoguiada .....	35
	Evaluación clínico-radiológica pre-procedimiento. ....	35
	Exéresis percutánea eco-guiada (US-VAE): protocolo procedimiento. ....	37
	Seguimiento radiológico y clínico .....	43
4.4	Determinación del costo de US-VAE.....	44
4.5	Análisis estadístico.....	44
4.6	Curvas de aprendizaje: modelo CUSUM estándar sin ajuste de riesgo.....	45
5.	RESULTADOS .....	48
5.1	Valoración previa a la exéresis y características del procedimiento. ....	48
	Características generales de la población y de las lesiones tratadas .....	48
	Características del procedimiento US-VAE .....	51
	Características histopatológicas de las lesiones tratadas.....	53
5.2	Lesión residual post US-VAE .....	55
	Lesión residual a las 24 horas .....	55
	Lesión residual a los 6 meses.....	58
	Curvas ROC para residuo ecográfico a los 6 meses .....	61
	Valor predictivo para lesión residual de la ecografía a las 24 horas respecto a la ecografía a los 6 meses .....	62
5.3	Control clínico a los 6 meses post US-VAE.....	63
5.4	Hematoma a las 24 horas .....	65
5.5	Efectividad y seguridad de US-VAE según tamaño .....	68
5.6	Otros resultados radiológicos.....	69
5.7	Curvas de Aprendizaje : CUSUM .....	70



Resección al final del procedimiento.....	70
Resección a los 6 meses de US-VAE.....	73
Hematoma a las 24 horas post US-VAE .....	75
Diferencias en características del nódulo y del procedimiento entre radiólogos.....	77
5.8 Costo de exéresis de lesiones benignas.....	78
6. DISCUSION.....	80
6.1 Efectividad .....	81
6.2 Seguridad .....	84
6.3 Determinantes de resección completa.....	86
6.4 Aprendizaje y control de calidad .....	87
6.5 Costo .....	90
6.6 Limitaciones.....	92
7. CONCLUSIONES .....	93
8. REFERENCIAS.....	95
ANEXOS .....	107

## INDICE DE TABLAS

Tabla I- 1. Clasificación de la patología mamaria benigna .....	2
Tabla I- 2. Clasificación BI-RADS® .....	8
Tabla I- 3. Comparación de características entre distintos sistemas de BAV. ....	21
Tabla I- 4. Fórmulas y parámetros de cálculo modelo CUSUM para resección completa y hematoma post US-VAE .....	47
Tabla II- 1. Características de las pacientes tratadas e indicaciones de la US-VAE.....	49
Tabla II- 2. Características radiológicas de las lesiones tratadas con US-VAE. ....	51
Tabla II- 3. Complicaciones de la exéresis percutánea. ....	52
Tabla II- 4. Residuo ecográfico a las 24 horas según características de las pacientes y radiológicas de las lesiones .....	57
Tabla II- 5. Residuo ecográfico a los 6 meses según característica de las paciente y radiológicas. ....	60
Tabla II- 6. Control clínico a los 6 meses según características de la paciente y de la lesión. ..	64
Tabla II- 7. Características más relevantes de las lesiones y del procedimiento en función del radiólogo.....	78

## INDICE DE FIGURAS

Figura I- 1. Anatomía y aspecto ecográfico normal de la mama.....	11
Figura I- 2. Características ecográficas típicas de lesiones benignas sospechosas.....	12
Figura I- 3. Sistema de corte tipo tru-cut en BAG y BAV .....	14
Figura I- 4. Aguja de BAV y comparación de cilindros de muestra de tejido mamario según calibre (G) .....	15
Figura I- 5. Cambios ecográficos en lecho de resección de fibroadenoma post US-VAE .....	30
Figura I- 6. Diámetros longitudinal (A), transversal (B) y antero-posterior (C) .....	36
Figura I- 7. Determinación ecográfica de distancia a piel y distancia a pectoral .....	37
Figura I- 8. Hallazgos ecográficos antes, durante y al final de la US-VAE de fibroadenoma en UCE de mama izquierda.....	40
Figura I- 9. Secuencia de pasos Protocolo US-VAE de lesiones benignas de mama. ....	41
Figura I- 10. Recolección de material US-VAE y procesamiento de muestra para estudio histológico .....	42
Figura II- 1. Tipo de lesiones tratadas según informe de patología pre y post US-VAE. ....	54
Figura II- 2. Estudio de correlación entre diámetro máximo / volumen del nódulo y tamaño residuo ecográfico a los 6 meses. ....	59
Figura II- 3. Curvas ROC de tamaño y volumen para residuo ecográfico a los 6 meses.....	62
Figura II- 4. Valoración de residuo ecográfico a las 24 horas y a los 6 meses post US-VAE ....	63
Figura II- 5. Control clínico a los 6 meses según residuo ecográfico a los 6 meses. ....	65
Figura II- 6. Estudio de correlación entre diámetro / volumen del nódulo y hematoma a las 24 horas. ....	66
Figura II- 7. Curvas ROC de tamaño y volumen para hematoma a las 24 horas.....	68
Figura II- 8. Efectividad y seguridad de la exéresis percutánea según tamaño. ....	69
Figura II- 9. Curvas de aprendizaje US-VAE: resección completa por ecografía al final del procedimiento según radiólogo.....	72
Figura II- 10. Curvas de aprendizaje US-VAE: resección completa por ecografía a los 6 meses según radiólogo. ....	74
Figura II- 11. Curvas de aprendizaje US-VAE: hematoma >30mm como complicación en ecografía a las 24 horas según radiólogo.....	76

## 1. INTRODUCCION

### 1.1 Patología benigna de la mama

#### Definición

La patología benigna de la mama representa un grupo heterogéneo de alteraciones que incluye un amplio rango de síntomas, hallazgos clínicos, radiológicos y patológicos relacionados con la glándula mamaria <sup>1,2</sup>. En general, la mayoría de las lesiones benignas no están asociadas a un incremento del riesgo de cáncer de mama <sup>1,3</sup>.

Las alteraciones benignas mamarias son mucho más frecuentes que la patología maligna y se estima que cerca del 60% de las mujeres desarrolla algún tipo de lesión benigna del seno en el curso de su vida <sup>1,3,4</sup>. Dado que es una patología muy prevalente y presenta alta incidencia en la población general, representa un motivo de consulta frecuente y causa de solicitud de múltiples pruebas de imagen para diagnóstico o seguimiento.

El diagnóstico de lesiones no neoplásicas es cada vez más frecuente como consecuencia de hallazgos benignos encontrados durante el cribado poblacional de cáncer de mama, el autoexamen de seno, la exploración clínica y debido a pruebas radiológicas rutinarias tanto en mujeres sintomáticas como asintomáticas <sup>2,5</sup>. Sin embargo, a pesar de ser más frecuentes que el cáncer de mama, la patología benigna genera menor impacto mediático e interés de la comunidad científica y la sociedad.

Existe una gran variabilidad en el proceso diagnóstico, seguimiento y tratamiento que se ofrece a la paciente debido a falta de consensos ampliamente establecidos. Adicionalmente, la ansiedad generada por el temor de la paciente ante la posibilidad que el hallazgo sea una lesión maligna genera aun mayor número de pruebas diagnósticas e invasivas que pueden llegar a

ser innecesarias <sup>3</sup>. Por ejemplo, las lesiones benignas representan el 80% de cerca de 1.6 millones de biopsias de mama realizadas cada año en Estados Unidos <sup>6</sup>.

## Clasificación

Las alteraciones benignas en patología mamaria se pueden agrupar en anormalidades del desarrollo, alteraciones funcionales, trastornos inflamatorios / infecciosos, procesos pseudotumorales, lesiones no proliferativas y proliferativas, y tumores benignos <sup>1,7-9</sup>. Los principales ejemplos de cada categoría se muestran en la **Tabla I-1**.

Tabla I- 1. Clasificación de la patología mamaria benigna

PATOLOGIA BENIGNA DE MAMA	
Anormalidades del desarrollo	<u>Defecto</u> : amastia, atelia, sinmastia, hipoplasia mamaria, mama tuberosa, Sind. Poland. <u>Exceso</u> : polimastia, politelia, ectopia, hipertrofia mamaria, asimetría mamaria, ginecomastia.
Alteraciones funcionales	Cambios fibroquísticos – mastodinia.
Trastornos inflamatorios	Mastitis aguda, abscesos, fístulas, mastitis granulomatosa, mastitis periductal recidivante, linfedema.
Lesiones no proliferativas	Quistes simples, fibroadenoma, cambios papilares apocrinos, hiperplasia epitelial leve, ectasia ductal, adenosis fibrosis periductal, ectasia ductal.
Lesiones proliferativas	<u>Sin atipias</u> : fibroadenoma complejo, adenosis esclerosante hiperplasia ductal de tipo usual, cicatriz radial, papiloma intraductal y papilomatosis. <u>Con atipias</u> : hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica, atipia de epitelio plano, carcinoma lobulillar in situ.
Tumores benignos	<u>Epiteliales</u> : adenoma, papiloma. <u>Del pezón</u> : adenoma del pezón. <u>Mioepiteliales</u> : adenomioepitelioma. <u>Fibroepiteliales</u> : fibroadenoma, tumor - phyllodes benigno. <u>Mesenquimales</u> : hamartoma, lipoma, angioliipoma, hemangioma, hemangiopericitoma , hemangiomatosis, miofibroblastoma , fibromatosis/desmoide, leiomioma, neurofibroma.
Traumatismos	Hematoma, quemaduras, post-radiación
Vascular	Enf. Mondor, vasculitis lúpica y granulomatosa, mastopatía diabética.

## Cambios fibroquísticos

Es frecuente utilizar el término cambios fibroquísticos u otros nombres como enfermedad fibroquística, mastopatía quística o enfermedad quística crónica, entre otros, para describir un conjunto de signos y síntomas referidos por las pacientes caracterizados por dolor y nodularidad mamaria. Los cambios fibroquísticos constituyen el motivo de consulta más frecuente en patología benigna en mujeres pre-menopáusicas entre los 20-50 años y suele asociarse con algunas de las alteraciones descritas previamente, como quistes, adenomas, adenosis, fibroadenomas, hiperplasias, metaplasias, cicatriz radial etc. <sup>1,10</sup>. Esta entidad está relacionada con un imbalance hormonal con predominio de estrógenos sobre progesterona, representando probablemente un espectro de la normalidad mamaria presente hasta en 50-60% de las mujeres sin patología mamaria e histológicamente hasta en 90% las biopsias <sup>1,3,11</sup>.

## Lesiones no proliferativas y proliferativas

Dupont y Page<sup>12</sup> fueron los primeros en proponer la clasificación de lesiones no neoplásicas en lesiones no proliferativas, lesiones proliferativas sin atipias y lesiones proliferativas con atipias, según el grado de hiperplasia, presencia de atipias y el incremento en el riesgo de cáncer que se asocia a cada una de ellas <sup>12-14</sup>. Del total de biopsias con resultado no maligno aproximadamente el 65%-70% corresponden a lesiones no proliferativas, el 30% a proliferativas sin atipias y el 5-8% a proliferativas con atipias <sup>1,2,11,13-16</sup>. Las alteraciones incluidas en cada categoría son las siguientes:

- Lesiones no proliferativas: quistes simples, cambios papilares apocrinos, calcificaciones epiteliales, hiperplasia epitelial leve, ectasia ductal, fibroadenoma adenosis no esclerosante, fibrosis periductal.
- Lesiones proliferativas sin atipias: hiperplasia ductal de tipo usual, adenosis esclerosante, fibroadenoma complejo, cicatriz radial, papiloma intraductal y papilomatosis.

- Las lesiones proliferativas con atipias: hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica, atipia de epitelio plano, carcinoma lobulillar in situ.

Diversos estudios han estimado el riesgo de cáncer de lesiones proliferativas y no proliferativas <sup>1,11,13,15</sup>. Dyrstad *et al.*<sup>17</sup> han realizado un meta-análisis de estos estudios y han encontrado que las lesiones proliferativas benignas no están relacionadas con incremento en el riesgo de cáncer de mama de forma estadísticamente significativa (RR 1.17, 95% CI 0.94-1.47), mientras que las lesiones proliferativas sin atipias están relacionadas con un leve incremento significativo de riesgo de cáncer de mama (1.76, 95% CI 1.58-1.95). Las lesiones proliferativas con atipias tienen un incremento moderado del riesgo (3.93, 95% CI 3.14-4.76)

### Tumores fibroepiteliales

Cuando se hace referencia a lesiones fibroepiteliales se incluye un espectro de lesiones que comprende desde el fibroadenoma celular hasta el tumor phyllodes con sus diferentes categorías benigna, borderline y maligna <sup>17</sup>. Ambas son lesiones con proliferación principalmente del tejido celular estromal y tejido epitelial. El diagnóstico histológico del fibroadenoma clásico es característico <sup>18</sup>, sin embargo en ocasiones es difícil diferenciarlos con el tumor phyllodes dado que comparten características histológicas <sup>19</sup>.

El fibroadenoma es la lesión sólida más común del seno presentándose en cerca del 25% de las mujeres <sup>1,3,20</sup>. Se desarrolla principalmente en pacientes entre los 15-35 años más frecuentemente de forma unilateral, aunque alrededor del 15-20% de las mujeres presentan lesiones múltiples y hasta 10% bilaterales <sup>3</sup>. Los fibroadenomas mayores de 5cm se conocen como fibroadenoma gigante <sup>3</sup>.

Esta lesión benigna está constituida por una proliferación de células epiteliales y elementos mesenquimales del estroma, pudiendo crecer de forma pericanalicular o intracanalicular <sup>3,5</sup>. El estroma consiste en tejido conectivo

similar en apariencia y celularidad al estroma perilobulillar normal de la glándula mamaria <sup>19</sup>. Con el tiempo estas lesiones pueden hialinizarse y calcificarse de forma crónica.

El término fibroadenoma complejo se incluye dentro de las lesiones proliferativas sin atipias y se caracteriza por incluir quistes mayores de 3mm en su interior, adenosis esclerosante, calcificaciones epiteliales o cambios papilares apocrinos e hiperplasia. Aquellos fibroadenomas que presentan pequeños focos de hiperplasias ductales o lobulillares dentro del mismo no conllevan un incremento en el riesgo de cáncer de mama <sup>5,21</sup>.

Algunos estudios han mostrado un riesgo de cáncer de mama discretamente mayor entre 1.5-2.6 veces en pacientes con historia de fibroadenomas, lo cual es mayor en aquellas pacientes con antecedentes de mutación en el gen BRCA1 <sup>5</sup>. La presencia de CDIS y CDI se encuentra raramente en el interior de fibroadenomas, sin embargo la incidencia de carcinomas originados en un fibroadenoma es baja y se reporta en 0.1-0.3% (24).

El tumor phyllodes es una lesión poco común que representa el 0.3-1% de los tumores mamarios y el 2.5% de las lesiones fibroepiteliales <sup>19</sup>. En algunas situaciones es difícil su diferenciación respecto al fibroadenoma aunque el patrón de un pedículo con proliferación estromal intracanalicular y ductos dilatados es característico del phyllodes <sup>5</sup>. Otros hallazgos son sobrecrecimiento, aumento de celularidad y mayor actividad mitótica estromal respecto a otras lesiones fibroepiteliales. Histológicamente se clasifica en tres grados que predicen su comportamiento clínico y pronóstico adaptadas por la World Health Organization: benigno, borderline y maligno <sup>5</sup>.

A diferencia del fibroadenoma esta lesión fibroepitelial puede tener características de malignidad, y alta recurrencia independiente del grado histológico <sup>2,19</sup>. El riesgo de recurrencia está relacionado con la positividad y cercanía a los márgenes de resección.



## Tumores papilares

Las lesiones papilares incluyen: papiloma intraductal solitario, papilomatosis múltiple, lesión papilar esclerosante compleja, carcinoma papilar enquistado / in situ, carcinoma papilar infiltrante<sup>17</sup>.

El papiloma es una proliferación epitelial benigna con un pedículo fibrovascular que ocurre dentro de ductos próximos al pezón, caracterizándose por secreción serosa (telorrea) o sanguinolenta (telorragia) a través del pezón<sup>3</sup>. Esta lesión puede iniciarse en cualquier parte del conducto, sin embargo se encuentran principalmente en sus extremos a nivel del seno lactífero o el ducto terminal<sup>1</sup>.

Los papilomas centrales únicos no se consideran lesiones premalignas o marcadores de riesgo si no presentan atipias<sup>1</sup>. La papilomatosis múltiple se define como un mínimo de 5 papilomas claramente separados dentro de un segmento del tejido mamario. La probabilidad de que éstos se asocien a CDIS es mayor que en el papiloma central<sup>1,17,23</sup>.

## Otros tumores benignos

El hamartoma, conocido también como fibroadenolipoma, es una lesión poco común constituida por ductos, lóbulos, estroma fibroso y tejido adiposo agrupados de forma desorganizada<sup>1,3</sup>. Constituye aproximadamente el 4.8% de todas las masas benignas de la mama con una media de edad de presentación de 41.8 +-10.8 años en algunos estudios<sup>24</sup>. A pesar que su patogénesis es poco conocida se cree que es debido a una disgenesia del tejido más que un verdadero proceso tumoral. Histológicamente el hamartoma se visualiza como tejido mamario epitelial normal, con componente graso en su interior distribuido de forma nodular dentro de un estroma fibroso, que se extiende entre los lóbulos mamarios obliterándolos<sup>1,24,25</sup>. Su comportamiento es benigno aunque al contener diferentes tejidos normales de la mama existe la

posibilidad de crecimiento maligno dentro de alguna de estas estructuras como en el resto del seno <sup>26</sup>.

La hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma (PASH por sus siglas en inglés) es una lesión benigna poco común, que se presenta más frecuentemente en mujeres premenopáusicas. Se cree que está relacionado con alteración en la respuesta al influjo hormonal lo cual produce un sobrecrecimiento del tejido fibroso, creando espacios de estroma hialinizado que simulan estructuras vasculares. Este tipo de lesiones pueden ser confundidas con fibroadenomas por imagen y algunos sarcomas <sup>27-29</sup>.

El lipoma es una lesión encapsulada compuesta por células adiposas maduras. Por lo general corresponde a un tumor único y definido, aunque puede presentarse de forma múltiple y bilateral en la mama. Se presenta como una masa palpable de consistencia blanda y móvil que puede tener lento crecimiento <sup>1,4</sup>.

## 1.2 Características radiológicas de las lesiones proliferativas y no proliferativas benignas de mama

### Clasificación BI-RADS®

La evaluación radiológica de las lesiones benignas y malignas de la mama incluye la utilización de diferentes técnicas de imagen: mamografía, ecografía y resonancia magnética principalmente. Para cada una de estas pruebas el American College of Radiology (ACR), por medio de su *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®) establece un léxico con el fin de homogenizar la descripción de los hallazgos benignos y malignos de las lesiones mamarias, facilitando de esta manera la interpretación del informe radiológico <sup>30</sup>.

Actualmente se utiliza la quinta edición del léxico para mamografía en conjunto con la segunda edición del léxico para ecografía y resonancia magnética, con definiciones estandarizadas entre las diferentes técnicas para facilitar su uso<sup>30-33</sup>. De esta manera existen descriptores que diferencian un hallazgo de imagen como típicamente benigno o sospechoso.

Los hallazgos radiológicos por imagen se traducen en un diagnóstico y una recomendación para el manejo clínico de la paciente establecido en distintas categorías BI-RADS®. Las lesiones benignas corresponden a categoría 2 sin requerir una valoración adicional o seguimiento específico, las probablemente benignas son categoría 3 y por lo general condicionan un seguimiento. Las lesiones sospechosas de malignidad corresponden a categoría 4a-4c según el grado de sospecha y las altamente sospechosas de malignidad categoría 5. Las lesiones clasificadas dentro de categorías de sospecha requieren estudio histopatológico para descartar malignidad. La clasificación BI-RADS® y el grado de sospecha de cada categoría se resume en la **Tabla I-2**.

Tabla I-2. Clasificación BI-RADS®

CATEGORIAS EVALUACION BI-RADS®	
BI-RADS 1	Exploración negativa
BI-RADS 2	Benigno
BI-RADS 3	Probablemente benigno (<2% malignidad)
BI-RADS 4	Sugestivo de malignidad <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4a Baja sospecha (&gt;2% - &lt;= 10% malignidad)</li> <li>• 4b Moderada sospecha (&gt;10% - &lt;= 50% malignidad)</li> <li>• 4c Alta sospecha (&gt;50% - &lt;95% malignidad)</li> </ul>
BI-RADS 5	Altamente sugestivo de malignidad (>=95% malignidad)
BI-RADS 6	Lesión maligna confirmada
BI-RADS 0	Exploración incompleta – requiere pruebas de imagen adicionales

A pesar de que las lesiones BI-RADS® 4 y 5 requieren biopsia por sospecha de malignidad, gran parte las lesiones BI-RADS® 4 finalmente corresponden a lesiones benignas y algunas BI-RADS® 5 pueden reportar benignidad, por ejemplo necrosis grasa, cicatriz radial, adenosis esclerosante, mastitis granulomatosa, entre otras <sup>34</sup>. Algunos estudios muestran que lesiones benignas originalmente biopsiadas como BI-RADS® 4 corresponden a fibroadenomas en un 38%, adenosis esclerosante en 18%, cambios fibroquísticos 14%, mastitis-inflamación 9.5%, papilomas intraductales 5.5%, fibrosis focal 5%, hiperplasia ductal atípica 2.5%, necrosis grasas 3.5%, tumor Phyllodes 1%, adenoma 0.5% y otros 3.5% <sup>35,36</sup>.

### Mamografía 2D y 3D

La mamografía o mamografía 2D es la prueba diagnóstica utilizada para el cribado poblacional y cribado oportunista de detección precoz de cáncer de mama en pacientes asintomáticas. De igual forma es parte fundamental en el estudio diagnóstico de una paciente que acude por lesión palpable en el pecho o cualquier tipo de sintomatología mamaria. La sensibilidad y especificidad de esta prueba depende en gran parte de la densidad mamaria, siendo en mamas grasas tipo A de aproximadamente 87% y 96.9% respectivamente. Sin embargo, su perfil diagnóstico disminuye al aumentar la densidad mamaria llegando a tener una sensibilidad del 60% y especificidad el 50% en mamas densas heterogéneas tipo C, o de 40% y 40% en mamas extremadamente densas tipo D respectivamente <sup>37,38</sup>. Por lo tanto, la mamografía es una prueba limitada en adolescentes y mujeres jóvenes en edad reproductiva que presentan senos más densos, que además representan el grupo poblacional en el que la patología benigna mamaria es más prevalente.

El estudio de tomosíntesis (*Digital Breast Tomosynthesis* – DBT siglas en inglés) o mamografía 3D es una tecnología más reciente en la que se realizan cortes tomográficos de la mama permitiendo evaluar el seno mediante imágenes de múltiples cortes consecutivos de 1mm aproximadamente. Esto permite valorar de forma individualizada cada corte de la mama y evitar la

sobreposición de densidades de la mamografía 2D, particularmente en mujeres jóvenes y con mamas densas.

La descripción característica de un tumor benigno en mamografía es la de una masa/nódulo ovalado o redondeado, de márgenes circunscritos o que pueden aparentar lobulados, con calcificaciones benignas o grasa en su interior.

El uso de tomosíntesis permite diferenciar mejor los contornos de nódulos circunscritos así como el componente graso de las lesiones característicamente benignas<sup>39,40</sup>. La DBT mejora la detección e interpretación de lesiones benignas con una tasa de detección de 62,5% con mamografía digital 2D a 70.8% con el uso de DBT<sup>41</sup>. Un metanálisis comparando tomosíntesis vs. mamografía digital mostró una sensibilidad del 90% y especificidad del 79% con tomosíntesis, mientras que en la mamografía digital fue de 89% y 72% respectivamente<sup>42</sup>. La utilización de DBT genera un mayor número de diagnósticos BI-RADS<sup>®</sup> 1 y 2, disminuye los BI-RADS<sup>®</sup> 3 sin un incremento significativo de diagnósticos BI-RADS<sup>®</sup> 4 y 5, pero con un aumento en el valor predictivo positivo (VPP) que pasa de 29,6% con mamografía 2D a 50% con el uso de tomosíntesis<sup>43</sup>. Uno de los limitantes de DBT o mamografía 3D es la exposición a mayor radiación en comparación a una mamografía 2D<sup>38,44</sup>.

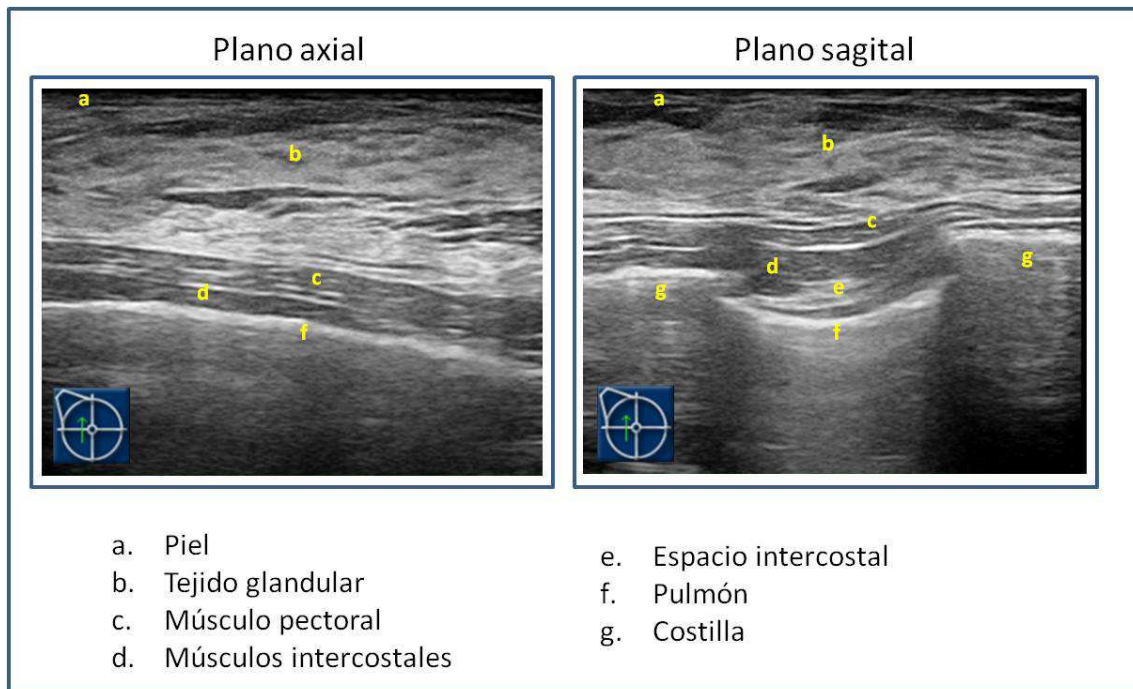
## Ecografía

La ecografía es la técnica más utilizada para el estudio de patología mamaria en mujeres jóvenes dado que el uso de mamografía es limitado debido a la densidad mamaria y la exposición a radiación. Su uso comenzó en los años 1950s como adaptación de tecnología militar naval y posteriormente con el desarrollo tecnológico se ha difundido ampliamente su uso en la práctica clínica<sup>45,46</sup>. Actualmente, las indicaciones clínicas aceptadas para la utilización de ecografía son la evaluación de anormalidades palpables en la mama y la caracterización de masas detectadas durante el examen clínico o en otras pruebas radiológicas. Su uso también está indicado en mujeres con mamas densas en mamografía, así como guía durante procedimientos intervencionistas.

La exploración mamaria con ecografía se realiza con transductor lineal multi-frecuencia de 18-6MHz con la paciente en posición supina o en posición oblicua contralateral a la mama explorada para visualizar mejor los cuadrantes externos y la región axilar. En la imagen obtenida es importante incluir la visualización del músculo pectoral para garantizar una correcta profundidad dentro del área examinada. Es fundamental conocer el aspecto ecográfico del parénquima mamario, musculatura pectoral, pared torácica y estructuras vasculares, en particular para la realización de procedimientos intervencionistas percutáneos <sup>47,48</sup>.

Es importante que el radiólogo y cualquier persona que realice un procedimiento intervencionista guiado por imagen conozca la anatomía normal del parénquima mamario y axilar, las estructuras vasculares y linfáticas presentes en ella <sup>47</sup>. Ver **Figura I-1**.

Figura I- 1. Anatomía y aspecto ecográfico normal de la mama



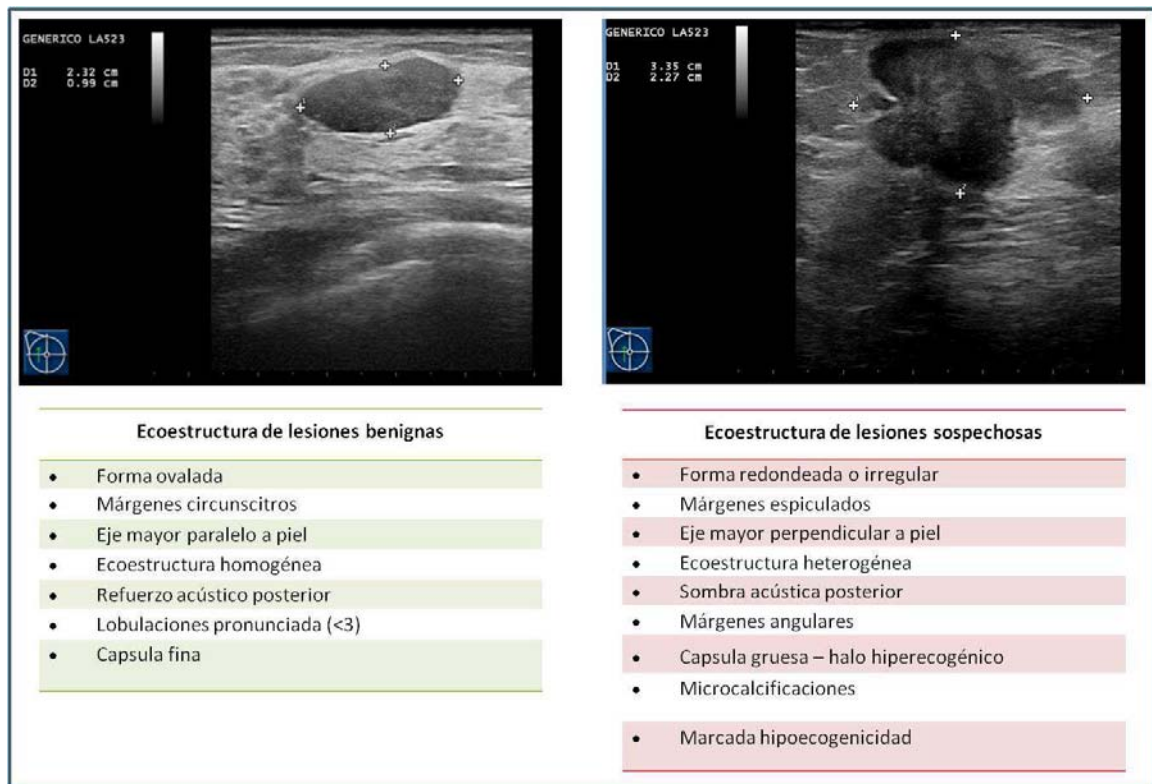
En particular, el uso de ultrasonido ha permitido caracterizar las lesiones mamarias y distinguir entre lesiones quísticas (anecoicas) y sólidas (hipo, iso o hiperecoicas) mediante imágenes en escala de grises de alta resolución.

Adicionalmente, permite diferenciar dichas lesiones como de aspecto benigno o maligno según sus características ecográficas <sup>48-50</sup>.

Los descriptores según el léxico BI-RADS® para ecografía incluyen: forma (oval, redonda, irregular), orientación (paralela y no paralela), márgenes (circunscritos y no circunscritos), patrón ecogénico interno ( anecoico, hipoecoico, isoecoico, hiperecoico) y características acústicas posterior (refuerzo acústico y sombra acústica) <sup>51</sup>.

Los descriptores ecográficos que tienen un mayor valor predictivo positivo de benignidad son márgenes circunscritos 90-91%, orientación paralela a piel 78-89% y forma oval 78-94%. Mientras que los descriptores que tienen mayor valor predictivo positivo para malignidad son forma irregular 61-62%, márgenes espiculados 67-86% y orientación no paralela a piel 40-69% <sup>52,53</sup>. La **figura I-2** muestra una comparación entre los descriptores sugestivos de benignidad y sugestivos de malignidad.

Figura I- 2. Características ecográficas típicas de lesiones benignas sospechosas.





## Biopsia percutánea ecoguiada

Los métodos percutáneos para la obtención de muestras de las lesiones mamarias han desplazado a la biopsia quirúrgica como método diagnóstico, debido a sus ventajas de disponibilidad, seguridad y costo-efectividad. Aproximadamente el 70-90% de las biopsias son dirigidas por imagen, principalmente mediante guía ecográfica. De estas biopsias cerca del 80% serán lesiones benignas confirmadas por patología.

La utilización de ecografía durante la realización de biopsias permite una toma de muestra con visualización de la lesión en tiempo real, pudiendo confirmar la localización intralesional de la aguja de biopsia en el momento de obtener el tejido. La descripción del procedimiento utilizando las distintas técnicas de imagen es estándar y ampliamente descrito en la literatura, con variaciones particulares en cada centro <sup>54-56</sup>.

Existen distintos calibres de agujas que pueden ser utilizados para la toma de muestras de tejido mamario, los cuales están medidos en Gauges (G), siendo 1 Gauge equivalente a 0.340mm.

Los tipos punción y agujas empleadas para la toma de muestras son la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia con aguja gruesa (BAG) y biopsia asistida por vacío (BAV).

La PAAF se realiza con agujas con calibre menor de 1mm (18-24G). Su utilización con fines diagnósticos en lesiones sólidas de mama no es recomendable dado que se asocia a mayor riesgo de material insuficiente, más tasas de falsos negativos, mayor dificultad para diferenciar el componente infiltrante en cánceres, así como limitación para determinar su perfil molecular. El porcentaje de material insuficiente con PAAF es de 0-12% y falsos negativos 5-11%. La sensibilidad diagnóstica de 89-98% y especificidad del 91-98% <sup>55</sup>.

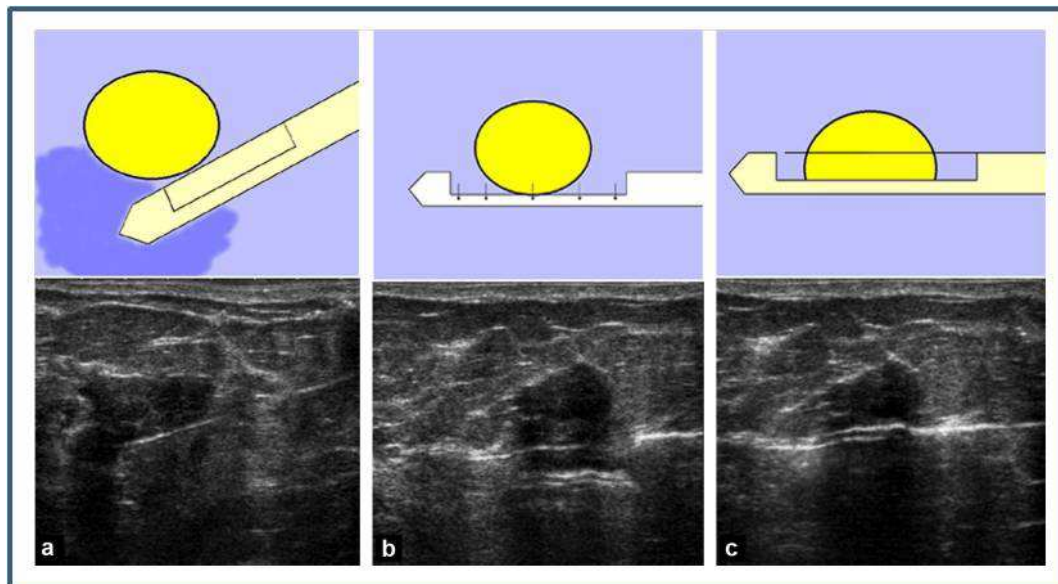


La BAG es la técnica de elección para la toma de muestras y estudio histológico de lesiones sólidas, particularmente bajo guía ecográfica <sup>11,48</sup>. Se utilizan agujas de corte tipo tru-cut con calibre entre 1.2-2.1mm (14-18G) con diferente longitud de muestra. Las biopsias realizadas con agujas de 14G son ampliamente utilizadas y se prefiere su uso a la PAAF, obteniendo mediante la BAG cilindros con material suficiente para su estudio inmuno-histoquímico y molecular.

Se ha descrito que la infraestimación de la BAG es baja con tasas de falsos negativos de 2-3.7%. La sensibilidad diagnóstica de 86-100% y especificidad del 95-100% <sup>48,55</sup>.

La BAV corresponde a un sistema con agujas de mayor calibre entre 2.6-4.5mm (7-12G), capaces de adquirir una mayor cantidad de tejido y más número de muestras. Se recomienda realizar la toma de al menos 6 cilindros de biopsia con aguja menor o igual a 10G con fin diagnóstico.

Figura I- 3. Sistema de corte tipo tru-cut en BAG y BAV

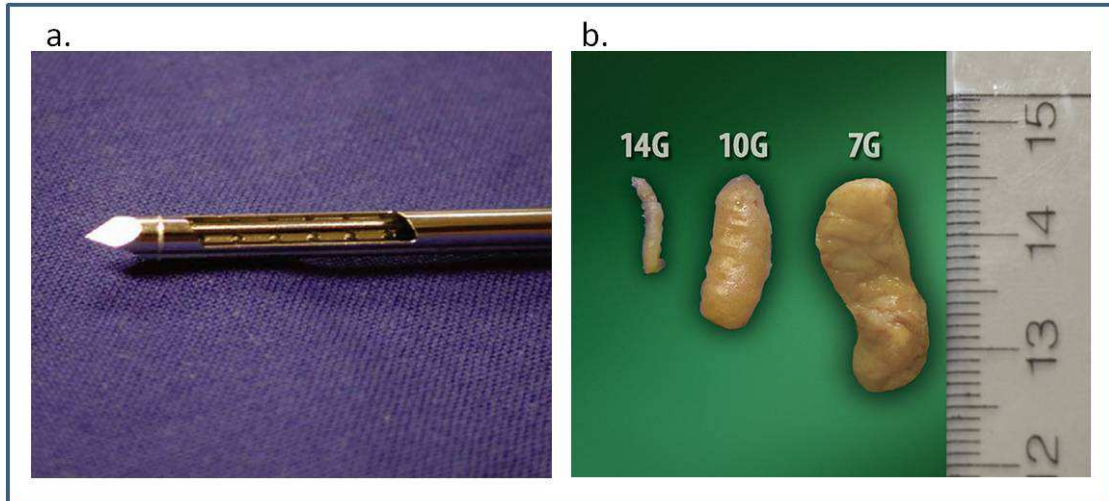


Fuente: Plantade, 2013. <sup>55</sup>

La BAV tienen una tasa de falsos negativos de 0.1-1.4%, con una sensibilidad del 94-97% y especificidad del 98-100% <sup>55</sup>. En el caso de microcalcificaciones

se describe sensibilidad del 98% con BAV vs. 65-97% con BAG <sup>57</sup>. La **Figura I-4** muestra las diferencias en cilindros obtenidos con distintos calibres.

**Figura I- 4. Aguja de BAV y comparación de cilindros de muestra de tejido mamario según calibre (G)**



Adaptado de: Lui *et al.*, 2010 <sup>58</sup> y Plantade, 2013. <sup>55</sup>

La utilización de BAV ecoguiada con fines diagnósticos puede representar algunas ventajas sobre la BAG ecoguiada en términos de efectividad diagnóstica, sin embargo es un procedimiento más invasivo para la paciente, que representa mayor costo y mayor riesgo de complicaciones. La tasa de complicación de la BAV es de 0-9% con una media de 2.5%, mientras que la complicación de BAG es de 0.2% con un adecuado perfil diagnóstico en sensibilidad y especificidad.

El uso de BAV ecoguiada de primera intención con fines diagnósticos en lesiones nodulares visibles ecográficamente y de aspecto radiológico benigno no está justificado <sup>59</sup>. A pesar de esto, la tendencia a utilizar BAV diagnóstico/terapéutica de entrada es ampliamente difundida en países asiáticos. La técnica recomendada actualmente para la toma de muestras diagnósticas en lesiones nodulares sólidas de mama es la BAG ecoguiada.

Por el contrario, la utilización de BAV es recomendada en el proceso diagnóstico de lesiones poco caracterizables por ecografía como las asimetrías, microcalcificaciones y las captaciones no-masa de la RM, las

cuales no corresponden a los hallazgos típicos de lesiones benignas descritas previamente <sup>59</sup>.

### 1.3 Manejo de lesiones benignas no proliferativas y proliferativas sin atipias

#### Diagnóstico clínico-radiológico

Uno de los principales motivos de consulta es la auto-palpación de un nódulo mamario o la aparición de este en alguna prueba rutinaria. Alrededor de 9 de cada 10 nódulos palpables en mujeres pre menopáusicas son lesiones benignas <sup>11</sup>.

El triple test para valoración de nódulos mamarios está ampliamente recomendado e incluye palpación, pruebas de imagen y biopsia percutánea si es necesario. Tal como se mencionó previamente las lesiones sólidas de nueva aparición, palpables o no, que hayan aumentado de tamaño o con algún grado de sospecha de malignidad (BI-RADS<sup>®</sup> 4 y 5) requieren BAG de la lesión y estudio histológico. A pesar de que una lesión sólida tenga apariencia radiológica típica benigna por mamografía, ecografía y resonancia, ésta debe catalogarse al menos BI-RADS<sup>®</sup> 3 (probablemente benigna) hasta que no se tenga un diagnóstico histológico confirmatorio de benignidad. Estas lesiones pueden ser manejadas mediante seguimiento clínico-radiológico con intervalos de 6-12-24 meses si no se tiene diagnóstico histológico inicial, asumiendo que por definición existe menos de un 2% de probabilidad de malignidad siguiendo los descriptores BI-RADS<sup>®</sup> 4. De esta manera se disminuye en número de biopsias realizadas por patología benigna dado que sólo el 0.9-7.9% de las lesiones seguidas como BI-RADS<sup>®</sup> 3 terminarán en biopsia <sup>60</sup>.

El *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomienda seguimiento de nódulos sólidos BI-RADS<sup>®</sup> 3 si son menores de 2cm y existe baja sospecha clínico-radiológica. Si no cumple estos criterios se recomienda biopsia a pesar

de considerarse probablemente benignas <sup>61</sup>. Existen grupos que recomiendan disminuir el número de diagnósticos BI-RADS<sup>®</sup> 3 en el informe radiológico para evitar seguimientos que conlleven a falsos negativos y diagnóstico tardío de cáncer de mama. La elastografía puede ser utilizada para determinar la dureza de los nódulos BI-RADS<sup>®</sup> 3 y apoyar la decisión de biopsiar o no.

### Seguimiento de lesiones con histología benigna

Después de la realización de cualquier tipo de biopsia percutánea es fundamental una correlación radio-patológica, para verificar la concordancia entre las imágenes de la lesión y el diagnóstico histológico. Algunos estudios muestran que con una adecuada correlación y seguimiento cerca del 2.4% de estas lesiones benignas presentan un aumento de tamaño significativo <sup>62</sup>.

No existe una recomendación BI-RADS<sup>®</sup> que indique el seguimiento de las lesiones con diagnóstico histológico benigno. Actualmente hay diferentes posiciones respecto al protocolo de seguimiento después de un resultado benigno de patología y adecuada correlación radiológica. Las guías NCCN recomiendan un seguimiento a los 6 y 12 meses independiente del resultado de patología benigna o de sintomatología de la paciente <sup>61,63</sup>. Sin embargo, Moon *et al.* <sup>63,64</sup> evaluaron prospectivamente lesiones benignas con adecuada correlación radiológico-patológica, concluyendo que un seguimiento post-BAG a 6 meses es innecesario y que un primer intervalo de seguimiento a 12 meses sería adecuado y costo-efectivo. Estos estudios tampoco encuentran diferencias en cuanto a valoración de progresión de las lesiones, con aumento de tamaño en 1.4% de los tumores a los 6 meses, respecto a crecimiento en 1.2% de los tumores a los 12 meses <sup>63</sup>.

Otro estudio de seguimiento prospectivo de lesiones benignas con correcta correlación radiológico-patológica realizado por Youk *et al.* <sup>65</sup>, concluye que el primer seguimiento a 12 meses puede ser suficiente en lesiones asintomáticas, pero que en lesiones sintomáticas o palpables se debería iniciar a los 6 meses. Sin embargo, no existe consenso actual en cuanto al seguimiento a largo plazo

dado que algunos postulan reiniciar el seguimiento de 6, 12, 24 y 36 meses independientemente de la histología.

Respecto a los papilomas se ha encontrado un riesgo de malignidad de aproximadamente 3%-7.4% asociado a papilomas benignos. Algunos autores proponen un seguimiento en las lesiones sin atipias, sin embargo se prefiere su exéresis, en particular aquellas en las que se encuentran atipias <sup>3</sup>.

Las pacientes con PASH confirmado por patología por lo general se les da un seguimiento imagenológico y la resección quirúrgica se considera en caso de lesiones de mayor tamaño o si la paciente tiene factores de riesgo de cáncer de mama <sup>28</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones para escisión quirúrgica de fibroadenomas son: tamaño mayor a 2-3 cm, tumores sintomáticos que generen dolor o discomfort, discordancia entre diagnóstico patológico/ pruebas de imagen, incremento en el tamaño y cualquier duda respecto al diagnóstico <sup>3,50</sup>. La resección quirúrgica de fibroadenomas y la mayoría de lesiones benignas se focaliza en retirar el tumor sin comprometer el tejido que lo rodea dado que son lesiones fibrosas o adiposas que no infiltran el tejido adyacente <sup>3</sup>.

En caso de papilomas la escisión del ducto afecto es la única modalidad que da un diagnóstico histológico definitivo. Es posible realizar la resección selectiva del ducto afecto versus la escisión retroareolar completa mediante técnicas descritas <sup>3,66,67</sup>. Por el contrario el tratamiento de tumores Phyllodes incluye la resección completa de la lesión de forma quirúrgica con margen de resección dado su potencial riesgo de recurrencia.

## Tratamiento percutáneo mínimamente invasivo

Las técnicas mínimamente invasivas en patología mamaria se dividen en técnicas de destrucción térmica (radiofrecuencia, microondas, ultrasonido de alta frecuencia, láser o crioterapia) y escisión percutánea (tumorectomía endoscópica, exéresis percutánea con BAV y *Breast lesion excision system-BLES*)<sup>68</sup>. Actualmente, estas técnicas se encuentran en investigación y no representan el tratamiento estándar de lesiones benignas ni malignas, pero cada vez están más difundidas y existen estudios en curso que confirman su utilidad. Las técnicas de escisión percutánea tienen el objetivo de reseca la lesión y parte del tejido circundante, permitiendo el estudio histológico del tejido obtenido y confirmando su benignidad.

### 1.4 Exéresis percutánea ecoguiada de lesiones benignas mediante BAV

Los dispositivos con sistema BAV permiten obtener mayor número de muestras y de mayor tamaño (7-11G) respecto a los sistemas de biopsia con aguja gruesa (BAG) como se explicó previamente. Por ejemplo una BAG 14G obtiene una muestra de aproximadamente 17mg, mientras que con BAV 14G es de 35mg, 11G es de 100mg y 7G de 250mg<sup>69</sup>. De esta manera, la BAV facilita el estudio histológico de las lesiones, reduciendo la tasa de falsos negativos en un 1-6% y los errores de muestra respecto a BAG<sup>70,71</sup>. Por tal motivo, se disminuye también el riesgo de infraestimación de lesiones proliferativas con atipias, carcinomas in situ y carcinomas infiltrantes<sup>72</sup>.

Inicialmente la BAV fue creada y utilizada con intención diagnóstica, sin embargo se usa también con finalidad terapéutica aprovechando su capacidad para obtener mayor tejido mamario, en menor tiempo, de forma percutánea y con anestesia local. Esta ventaja permite la resección de lesiones nodulares, sólidas y quísticas, con buenos resultados respecto a efectividad, seguridad y satisfacción del paciente<sup>73-75</sup>.

## Sistemas disponibles

Los sistemas de BAV más comúnmente usados son: Mammotome<sup>®</sup> (Devicor Medical Products, Inc. Cincinnati, OH), ATEC<sup>®</sup> (Hologic - Suros Surgical Systems Inc., Indianapolis, Indiana, USA), Eviva<sup>®</sup> (Hologic, Inc. Bedford, MA, USA), Vacora<sup>®</sup> (CR Bard Inc., Murray Hill, NJ), EnCor<sup>®</sup> (CR Bard Inc., Murray Hill, NJ). Estos sistemas tienen en común el uso agujas de gran calibre combinado con sistema de aspiración para la obtención de muestra y succión. Estos sistemas se dividen en abiertos o cerrados según si la obtención de la muestra se realiza de forma abierta manual (Mammotome<sup>®</sup>, Vacora<sup>®</sup>) o cerrada automática (Suros<sup>®</sup>, EnCor<sup>®</sup>, Eviva<sup>®</sup>). El sistema Vacora tiene la desventaja de necesitar retirar la aguja después de tomar cada muestra, por lo que fue superado por los otros sistemas que requieren una sola inserción de la aguja.<sup>69,72,76</sup>. Actualmente el sistema *Mammotome<sup>®</sup> Revolve* ofrece también una modificación de su dispositivo original con un sistema de recolección de la muestra cerrado con individualización de los cilindros en el recipiente de muestras.

Actualmente existe amplia experiencia y efectividad comprobada con el uso de BAV para biopsias con guía estereotáxica, principalmente con el sistema Mammotome<sup>®</sup> dado que fue introducido antes en el mercado en el año 1995.

Tradicionalmente se utilizan agujas 10G o 11G con fines diagnósticos, sin embargo, también es posible utilizar agujas 7G, 8G y 10G con fines diagnósticos-terapéuticos. El volumen de tejido mamario extraído es dependiente del calibre utilizado y del número de cilindros obtenidos. O'Flynn et al. 69, realizan una comparación exhaustiva de las características más relevantes de cada dispositivo mostrando que el sistema EnCor<sup>®</sup> tiene un mayor tamaño del cilindro obtenido con mayor cantidad de tejido extraído por minuto. **Ver Tabla I-3.** Otra ventaja de este sistema es la capacidad de modificar la cámara de toma de muestra con la misma sonda durante el procedimiento, así como capacidad de rotación automática de la cámara con funciones programables.



Tabla I- 3. Comparación de características entre distintos sistemas de BAV.

Attribute	Ethicon Mammotome™	Bard Vacora™	Hologic AteC™	Hologic Eviva™	Senorx EnCor™
Drivers required	Separate for US, x-ray and MRI	Same for all	Same for all	Same for all	Separate for MRI
Command unit	Same for all	Self-contained	Various options	Various options	Same for all
Vacuum adjustment	No	No	Different units	Different units	Yes
Manual vacuum control	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Needle gauge	11 and 8	14 and 10	12 and 9	12 and 9	10 and 7
Multiple core retrieval	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Cutting method	Rotating	Rotating	Rotating	Rotating	Scissor
Needle sharpness	++	+	++	++	+++
Core sample size	++	++	++	++	+++
Volume of tissue per minute	++	+	+++	+++	+++
Open or closed	Open	Open	Closed	Closed	Closed
tissue collection					
Smaller chamber	No	No	Different probes required	Different probes required	Selectable with same probes
size of choice			+++	+++	+++
Speed of tissue retrieval	++	+	Manual only	Manual only	Manual or automated
Needle rotation	Manual only	Manual only	Full	Full	Sample chamber
Lavage	No	No	No	No	+++
Programmable functions	++	No	Yes	Yes	Yes
Biopsy site marker system	Yes	No			
Local anaesthetic function	++	No	++	++	+++
Probe offset	Yes	Yes	No	Yes	Yes

US, ultrasound; MRI, magnetic resonance imaging.

Fuente: OFlynn *et al.*<sup>69</sup>



## Estado actual Ultrasound Vacuum-Assisted Excision (US-VAE)

Actualmente el sistema de BAV con guía ecográfica es usado en el tratamiento de fibroadenomas, papilomas, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH) y tumores phyllodes, con aprobación de la FDA <sup>77-79</sup>. Adicionalmente, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido aprueba la BAV para resección de lesiones benignas como fibroadenomas bajo guía ecográfica <sup>80</sup>.

La literatura existente es muy variada y difícil de comparar dada la heterogeneidad de lesiones tratadas y diversos protocolos. La mayoría de estudios sobre resección percutánea o *Ultrasound Vacuum-Assisted Excision* (US-VAE) se han realizado utilizando el sistema Mammotome<sup>®</sup> sin disponer de estudios comparativos con otros sistemas como el EnCor<sup>®</sup>. Gran parte de los trabajos publicados realizan biopsia percutánea con intención diagnóstica inicial utilizando BAV, asumiendo “resección completa” sin tener una confirmación histológica previa ni una indicación clínica de exéresis.

Gran parte de los estudios publicados y en particular aquellos con mayor número de pacientes no realizan una valoración clínica multidisciplinar previa ni un control clínico-radiológico, particularmente en la literatura procedente de China y el resto de Asia. Estos trabajos incluyen lesiones biopsiadas con finalidad diagnóstica y terapéutica en un mismo acto, sin disponer de patología previa ni una indicación clínica establecida.

Algunos autores describen tasas de resección completa con US-VAE entre 94-97% en lesiones menores a 1.5cm <sup>81-83</sup>, sin embargo corresponde a la valoración al final del procedimiento sin un seguimiento prospectivo y la mayoría corresponden a lesiones de pequeño tamaño incluso menores de 1cm, quísticas, no palpables y asintomáticas.

Alonso-Bartolomé *et al* <sup>84</sup>, evaluaron prospectivamente en un estudio multicéntrico español 102 procedimientos en 97 mujeres tratadas de forma percutánea por lesiones probablemente benignas, mediante BAV aguja 11G

Mammotome<sup>®</sup>. La edad media de las pacientes era de 42 años (18-77 años) con tamaño promedio de la lesión de 14.7mm (6-30mm). Los autores refieren que el 39.2% de las lesiones eran palpables. El tiempo promedio de intervención fue 60 minutos (40-75min) con un promedio de cilindros obtenidos de 16.8 (5-65 cilindros). Se logró resección completa al final del procedimiento en 72.5% de los casos, lo cual es menor respecto a las otras series más grandes como las de Lee *et al.*<sup>81,85</sup> que reportan 84.9% resecciones completas. Sin embargo, esta diferencia puede ser debida al mayor diámetro de las lesiones tratadas en el estudio español, las cuales tenían una media de 14mm aproximadamente<sup>84</sup>. En el control a 6 meses se encontró resección completa en 45% de todas las pacientes incluidas y se confirmó la ausencia de lesión a los 6 meses en aproximadamente el 62% de las lesiones con resección completa al final del procedimiento. La información de otros estudios respecto a evaluación de lesión residual con seguimiento ecográfico es muy heterogénea encontrando tasas de resección completa a 6-12 meses entre 38-93% de los casos<sup>79,83,84,86-88</sup>.

Yom *et al.*<sup>79</sup>, realizaron un estudio retrospectivo de 188 lesiones en 153 pacientes tratadas por lesiones benignas con Mammotome<sup>®</sup>, con un promedio de edad de 40.59 años (16-61 años). El tamaño promedio de la lesión fue de 10 +5mm (3-30mm), de los cuales 47% eran fibroadenomas. En este estudio 33% de las lesiones corresponden histológicamente a enfermedad fibroquística con 2.7% de papilomas. Ellos reportan un seguimiento a los 6 meses del 55% de las pacientes y del 81% durante los siguientes 2 años. A pesar que los autores refieren resección completa en 93% de los casos con US-VAE, hay que destacar que más de la tercera parte de sus pacientes eran lesiones probablemente quísticas y menos de la mitad fibroadenomas. Los autores concluyen que la proporción de lesiones residuales tiende a aumentar en caso de lesiones mayores de 2cm y si la paciente es menor de 35 años, lo cual está probablemente relacionado con la densidad mamaria, aunque en este estudio no fue estadísticamente significativo<sup>79</sup>.

Povoski y Jimenez<sup>89</sup> evalúan 304 procedimientos con Mammotome<sup>®</sup> 8G reportando resección completa en 82% de las pacientes en que se realizó

seguimiento ecográfico (n=154). Nuevamente como en otros estudios solo el 41% de las lesiones eran fibroadenomas y el 38% se reportan como otras lesiones benignas. Se evaluaron múltiples posibles predictores independientes de resección completa sin encontrar ninguno estadísticamente significativo.

Kim *et al.*<sup>88</sup> evaluaron la resección percutánea de 188 lesiones palpables mediante Mammotome<sup>®</sup> con seguimiento en menos de la mitad. Al igual que otros estudios un poco más del 60% de las lesiones correspondían a fibroadenomas y cerca del 30% a cambios fibroquísticos. Únicamente el tamaño previo al procedimiento fue estadísticamente significativo para predecir la probabilidad de lesión residual.

En otro estudio realizado por Luo *et al.*,<sup>90</sup> se evaluaron retrospectivamente 2167 procedimientos con Mammotome<sup>®</sup> 8G en 1119 mujeres con edad promedio de 36.6 años, de las cuales el 26% de las lesiones no eran palpables, el 38% eran múltiples con un tamaño promedio de 15.8mm (5-55mm). Las lesiones benignas correspondieron al 96.6% de las muestras, sin embargo los autores mencionan un 60.25% de lesiones correspondientes cambios fibroquísticos y 57.45% a fibroadenomas. También se evidenció un 1.4% de lesiones malignas aunque inicialmente se incluyeron también lesiones BI-RADS<sup>®</sup> 5 inicialmente sin biopsia previa, que deja en duda la intención terapéutica del procedimiento realizado. El tiempo promedio de la resección percutánea fue de 8.6min y se realizaron 9.3 cilindros de biopsia en promedio. Estos mismo autores refieren resección completa en el 99% de los casos<sup>90</sup> determinado en el control a los 6 días del post-procedimiento, excepto en 2 casos. Esto es una limitación del estudio pues es evidente que los cambios post BAV y la posible presencia de hematoma limitan la valoración de lesiones residuales en este intervalo de tiempo tan corto. El seguimiento a largo solo se logró en 34% pero no se menciona valoración de la lesión residual.

A pesar de la literatura tan heterogénea recientemente Ding *et al.*<sup>91</sup>, han realizado un metanálisis de la efectividad y seguridad del uso de US-VAE mediante Mammotome<sup>®</sup> en comparación con escisión quirúrgica. El uso de US-VAE con Mammotome<sup>®</sup> no mostró diferencia en lesión residual OR=0.61 95%

CI (0.13, 2.91), ni hematoma OR= 0.70, 95% CI (0.38, 9.01) respecto a la cirugía convencional. Además, el uso de BAV mostró menor diámetro de la incisión MD=-11.47, 95% CI (-17.48,-5.47), sangrado MD=-29.68, 95% CI (-51.06, -8.30), tiempo quirúrgico MD=-8.45, 95% CI (16.06, -0.84), tamaño de cicatriz MD=-1.22, 95% CI (-1.89, -0.55), infección de herida quirúrgica OR=0.09, 95% CI (0.002, 0.34) y deformación mamaria OR=0.02, 95% CI (0.00, 0.55). Sin embargo los autores, recomiendan interpretar cuidadosamente los resultados dada la heterogeneidad de los estudios y difícil comparación entre ellos, muchos con baja calidad metodológica que disminuyen el poder del meta-análisis. El tamaño promedio de las lesiones no está establecido en varios de los estudios analizados y en otros las lesiones eran menores de 15mm. Tampoco se discrimina por el tipo de tumor o si eran palpables, o si las pacientes presentaban algún síntoma o indicación clínica para la US-VAE. Adicionalmente, este estudio es limitado dado que se excluyeron otros sistemas de BAV como el EnCor® o Vaccora®. Es de destacar nuevamente que la práctica totalidad de publicaciones incluidas son literatura de origen chino y asiático.

Un estudio comparativo de los sistemas utilizados en US-VAE realizado por Wang *et al.*,<sup>83</sup> evalúa 983 lesiones tratadas en 628 pacientes. La indicación del procedimiento era dolor en 32% de las pacientes, aumento de tamaño de la lesión en 36% y ansiedad en 12%. El 63% de las lesiones eran palpables.

En este estudio 60% de los procedimientos se realizaron con Vacora®, 32% con EnCor® y 16% con Mammotome®. No se encontraron otras diferencias significativas entre los distintos sistemas.

### US-VAE en tratamiento de papilomas

Ya se han mencionado algunos trabajos previamente, pero específicamente respecto al uso de US-VAE para el tratamiento de papilomas Maxwell *et al.*<sup>92</sup> evalúan 26 papilomas tratados con Mammotome® 8 G, 11G y EnCor® 7G. El tamaño promedio de las lesiones fue de 9mm (3-17mm) con 9 cilindros

obtenidos en promedio. Se observó recurrencia de la lesión en dos casos y uno de ellos con recurrencia de los síntomas.

Yi *et al.*<sup>93</sup>, evaluaron 136 pacientes con papilomas resecaos de forma percutánea con Mammotome<sup>®</sup> 8G. El tamaño promedio de las lesiones era de 10.9mm (4-19mm). El 75.7% de las lesiones correspondió a papilomas sin atipias y el 23.3% a papilomas con atipias. En el seguimiento a más de 6 meses se confirmó resección completa en todas las lesiones y con resultado cosmético satisfactorio para la paciente y el médico.

Kibil *et al.*<sup>94</sup>, realizan una revisión retrospectiva de las biopsias realizadas con BAV encontrando 3.4% de ellas con diagnóstico final de papiloma. El procedimiento fue realizado con fin diagnóstico, pero en el control evolutivo de las pacientes con papilomas sin atipias (n=60) ninguno presentó recurrencia.

Ko *et al.*<sup>95</sup>, evalúan el uso de US-VAE con Mammotome<sup>®</sup> de 29 papilomas comparándolos con 24 procedimientos quirúrgicos. El diámetro promedio de las lesiones fue de 9.8mm (5-15mm) con telorragia en 9 pacientes. Solo 2 de las lesiones eran palpables. En el seguimiento de las pacientes solo una tratada con US-VAE presentó recurrencia. Los autores concluyen que una lesión menor de 15mm que no esté cercana a piel ni a pectoral y que no comprometa los ductos principales puede ser reseca por vía percutánea con BAV.

Los papilomas benignos tratados con exéresis percutánea presentan lesión residual a nivel del sitio de intervención en menos del 10% de los casos. Las series de lesiones papilares benignas tratadas con BAV no han encontrado cánceres invasivos en el seguimiento, lo cual sugiere que el tratamiento con US-VAE asociado a seguimiento clínico-radiológico regular son una opción segura<sup>82,84,94,96,97</sup>. Dada su efectividad positiva y perfil de seguridad, adecuada relación costo efectividad y buen resultado estético, la US-VAE percutánea puede llegar a ser un estándar en el manejo inicial de este tipo de tumores mama<sup>68</sup>.

## Complicaciones

En general la mayoría de autores describen tasas de complicaciones derivadas del procedimiento con BAV entre 1.1-10% <sup>83</sup>, aunque es difícil su valoración dado que existe gran variabilidad en la literatura y no se define claramente los criterios para el diagnóstico de algunas de las complicaciones, por ejemplo definición del hematoma.

El hematoma es la complicación más frecuentemente descrita en aproximadamente 9% a las 24 horas post-intervención <sup>96</sup>. Yao *et al.* <sup>98</sup> reportan un 5% de sangrado durante el procedimiento y 8% de hematoma. Luo *et al.* reportan un 5.3% de hematoma <sup>90</sup>. Wang *et al.* <sup>83</sup> comparando tres sistemas se observó hematoma en 9.4% de los casos con mayor tendencia en EnCor<sup>®</sup> respecto a Vacora<sup>®</sup> y Mammotome<sup>®</sup>, pero no fue estadísticamente significativa. Otros autores tampoco encuentran diferencias entre los distintos calibres de aguja <sup>87</sup>.

Yi *et al.* reportan un 8% de hematomas en lesiones resecaadas por papiloma con Mammotome<sup>®</sup>. Reportan que un 5.4% de las pacientes presentaron telorragia post-procedimiento. No se produjeron infecciones ni otro tipo de complicación.

Otras posibles complicaciones son neumotórax , lesión cutánea o muscular, infección y otras <sup>77</sup>. La lesión de piel puede ocurrir en el 0.7% de las pacientes y se han reportado reacciones vaso-vagales durante la US-VAE en 1.9% de los casos <sup>98</sup>. Dolor se puede presentar en 5.2%-10.1% de los procedimientos <sup>87</sup>.

La infección posterior a procedimiento con BAV es muy rara y se estima en 0.08% <sup>99</sup>. Según O'Flynn el riesgo de infección es de 0-0.1% <sup>69</sup>. Es importante considerar que es necesario un entrenamiento en la realización del procedimiento y que la curva de aprendizaje es lenta <sup>69</sup>. El tamaño de la sonda y de la aguja limita su manipulación durante la exéresis, más aun cuando es necesario mantener un correcto posicionamiento de la aguja de BAV durante un tiempo prolongado con el paciente despierto.

## Valoración cosmética y costo

En teoría la US-VAE de lesiones benignas de mama permite un mejor resultado cosmético debido a un menor tamaño de la cicatriz cutánea, aproximadamente de 3-5mm<sup>100</sup>. La mayoría de autores coinciden que la probabilidad de lesión residual depende del tamaño de la lesión y como se mencionó tiende a aumentar en lesiones por encima de los 2cm y si la paciente es menor de 35 años<sup>79</sup>. Luo *et al.* mencionan que se puede tratar lesiones mayores de 3 cm pero que el resultado cosmético será mejor si se limita el tamaño a 3cm<sup>90</sup>.

Respecto a los resultados cosméticos el 97% de las pacientes refiere estar satisfecha con el tratamiento y con la apariencia cosmética<sup>85</sup>. En otro estudio se encontró que el 94% de las pacientes recomendaría a otra persona el procedimiento y que prefería ésta alternativa terapéutica a la cirugía. En este mismo estudio el 79% de las pacientes dejó de palpar la lesión original y el 85% de las pacientes estaba completamente satisfecha con el procedimiento<sup>101</sup>.

Pocos estudios han evaluado comparativamente el costo de US-VAE en lesiones benignas de mama respecto a la cirugía. Se ha demostrado que los sistemas de BAV con fin diagnóstico tienen menor costo que la biopsia quirúrgica y podría extrapolarse esta información al uso terapéutico. Pistolese *et al.* analizaron el costo comparativo de biopsia quirúrgica vs. BAV con Vacora<sup>®</sup><sup>71</sup>. El costo total del procedimiento con guía ecográfica fue calculado en 549,20€ (costos fijos de equipo de ecografía, radiólogo, enfermera, kit de BAV 10G y kit radio-opaco, anestésico). El mismo procedimiento con guía estereotáxica fue calculado en 605,01€ y mediante guía por resonancia magnética 887,56€<sup>71</sup>. El costo de la biopsia quirúrgica con uso de ecografía intraoperatoria para localizar la lesión fue calculado en 1.143,83€ (sala de cirugía, staff y anestesiólogo). Los autores concluyen que la BAV tiene un menor costo y mejor resultado cosmético que la biopsia quirúrgica.

En otro estudio también de Pistolese *et al.* en 2009, se compara el costo de dos sistemas de biopsia con vacío (Mammotome<sup>®</sup> vs. Vacora<sup>®</sup>)<sup>102</sup>. En este estudio



se estima un costo del material específico de Vacora<sup>®</sup> en 372€ y de Mammotome<sup>®</sup> en 393.6€, siendo el resto de material y costos similares. El valor total del equipo Mammotome<sup>®</sup> fue calculado en 42.217,20€ (5.028€ adicionales por el adaptador manual para ecografía y 9.733,20€ por el adaptador para estereotaxia) a lo que se tienen que sumar 6.000 euros de seguro de mantenimiento y en Vacora de 13.080€.

Utilizando los valores anteriormente mencionados se estimó que el costo total por procedimiento con guía ecográfica mediante el sistema Mammotome<sup>®</sup> es de 603,91€ y con Vacora<sup>®</sup> de 545,92, teniendo en cuenta la depreciación del equipo de BAV y del driver ecográfico. Los autores concluyen que hay un costo significativamente mayor con Mammotome<sup>®</sup> pero que es debido principalmente a la inversión inicial en la adquisición del equipo Mammotome<sup>®</sup> <sup>102</sup>.

Un estudio realizado por Alonso-Bartolomé *et al.* en 2004 estimó que el costo del procedimiento de US-VAE con el sistema Mammotome<sup>®</sup> 11G era de 364€ con un número estimado de 60 procedimientos por año a 5 años y de 311€ a 10 años <sup>103</sup>. El costo estimado de la resección quirúrgica es este estudio fue de 2031€ por procedimiento. Los autores concluyen que hay un menor costo de la resección percutánea con una reducción del costo en 82% (aproximadamente 1.667€) respecto la opción quirúrgica. En esta serie reportada de 102 procedimientos con BAV los autores calculan un ahorro total de 136.402,84€ respecto a biopsia quirúrgica.

### **Valoración ecográfica post-exéresis**

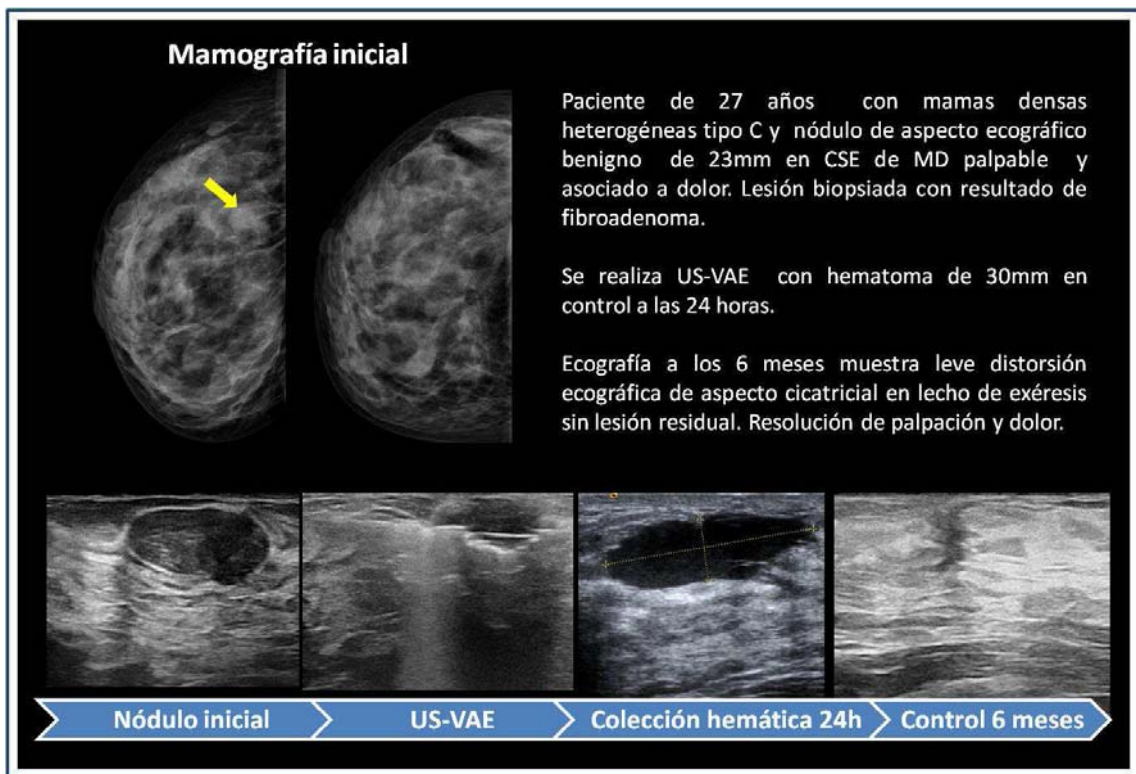
La valoración radiológica del lecho de exéresis y de las posibles lesiones residuales es difícil dado que los cambios producidos pueden confundirse con hematomas o cicatrices. Al igual que la cirugía convencional, la US-VAE por lo genera cambios fibrocicatriciales en el lecho de resección que pueden ser evidentes por ecografía y/o mamografía. La mejor manera de evaluar las pacientes es mediante una adecuada valoración y seguimiento ecográfico. Por definición pequeños hallazgos radiológicos que disminuyen en el tiempo



corresponden a hematomas en resolución y/o cicatrices. Por el contrario las lesiones residuales permanecen estables en los controles o incluso aumentan de tamaño.

En la mayoría de estudios la información de descripción de hallazgos ecográficos y seguimiento a largo plazo es escasa y se limita a describir la presencia o ausencia de lesión residual. La **Figura I-5** muestra un ejemplo de US-VAE con resección completa a los 6 meses y distorsión cicatricial en el control ecográfico. Yom *et al.*<sup>79</sup> realizan una descripción de hallazgos ecográficos a los 6 meses y reportan visualización de cicatriz por ecografía en 36% de las pacientes y de 15.8% en el seguimiento avanzado. Ko *et al.*<sup>104</sup>, describen que 84% de sus pacientes tenía hematoma a la semana post-US-VAE con resolución en su mayoría después del mes. En el lecho de exéresis 90% de sus pacientes había desarrollado una pequeña distorsión focal, que después de 6 meses persistía incluso en casi el 80%. En este trabajo describen solo 19% de lesiones residuales.

Figura I- 5. Cambios ecográficos en lecho de resección de fibroadenoma post US-VAE



## 2. HIPOTESIS

- La exéresis percutánea de lesiones benignas de mama mediante US-VAE es una alternativa terapéutica efectiva y segura desde el punto de vista clínico y radiológico, en pacientes correctamente seleccionadas.
- Se requiere una curva de aprendizaje para realizar de forma efectiva la exéresis.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Generales

1. Conocer la efectividad terapéutica radiológica de la US-VAE en el tratamiento de lesiones benignas de mama, previamente confirmadas por patología o con informe radiológico BI-RADS® ≤4a, establecido mediante ecografía al final del procedimiento, a las 24 horas y a los 6 meses post-tratamiento
2. Determinar la efectividad terapéutica clínica de la US-VAE en el tratamiento de lesiones benignas de mama a los 6 meses post-tratamiento.
3. Evaluar el riesgo de complicaciones derivadas del tratamiento percutáneo de lesiones benignas de mama con US-VAE.
4. Establecer el tamaño y características de lesión mamaria en los cuales la US-VAE tiene más utilidad como alternativa terapéutica.

#### 3.2 Específicos

1. Determinar las características de las pacientes, indicaciones y tipos de lesiones benignas tratadas mediante US-VAE.
2. Conocer las características del procedimiento: abordaje, tiempo requerido, cilindros de biopsia, volumen mamario extraído
3. Establecer posibles predictores de resección completa del tratamiento percutáneo con US-VAE de lesiones proliferativas y no proliferativas benignas
4. Evaluar posibles predictores de complicación del tratamiento percutáneo con US-VAE

5. Correlacionar la proporción de lesiones con resección completa y su correlación con control clínico a los 6 meses.
6. Establecer un método de valoración de la curva de aprendizaje de la US-VAE
7. Determinar el costo del tratamiento percutáneo con US-VAE comparado con el tratamiento quirúrgico estándar.

## 4. MATERIALES Y METODOS

### 4.1 Diseño del estudio

Estudio observacional de cohorte mixto (con componente retrospectivo y prospectivo).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y la Comisión de Proyectos del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

### 4.2 Población a estudio

Sujetos de estudio:

Se incluyeron mujeres con lesiones benignas de mama tratadas mediante US-VAE en la Unidad de Patología Mamaria (UPM) del Hospital Vall d'Hebron, entre 1 de marzo 2012 y el 26 de febrero 2016. Se ha revisado de forma retrospectiva las historias e informes clínico-radiológicos de las pacientes tratadas antes del 1 agosto 2014 y de forma prospectiva los procedimientos realizado posteriormente hasta febrero de 2016.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con lesiones en la mama con diagnóstico de benignidad por anatomía patológica y con indicación de extirpación por diferentes causas:
  - o Aumento del tamaño de la lesión en el seguimiento
  - o Extirpación para análisis completo de la lesión
  - o Extirpación por sintomatología
  - o Deseo de la paciente
- Nódulos radiológicamente BI-RADS® ≤4<sup>a</sup>
- Nódulos tratados con intención terapéutica mediante US-VAE en el Hospital Vall d'Hebron.

Criterios de exclusión:

- Lesiones malignas o con elevado riesgo de malignidad según resultado de anatomía patológica.
- BI-RADS® 4b-4c, 5 o 6.
- Paciente con anticoagulación terapéutica o profiláctica.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con prótesis mamarias.
- Pacientes con algún dispositivo en pared torácica que impida el acceso percutáneo
- Nódulo sin plano de separación con piel o del músculo pectoral.

### 4.3 Exéresis percutánea ecoguiada

#### Evaluación clínico-radiológica pre-procedimiento.

Todas las pacientes tuvieron valoración clínica previa por parte de uno de los cirujanos/ginecólogos especialistas en patología mamaria de la UPM del Hospital Vall d'Hebron en Barcelona. La indicación clínica de exéresis de la lesión benigna por vía percutánea fue consensuada entre el cirujano y el radiólogo. Se realizó valoración radiológica pre-exéresis para identificar si existía algún criterio de exclusión y si no era así, se explicaba el procedimiento US-VAE. Se obtuvo consentimiento informado de todas las pacientes. En la evaluación ecográfica se registraron los siguientes datos:

**Características de la paciente:** edad, antecedentes familiares de cáncer, antecedentes familiares de cáncer de mama, cirugías previas, otras lesiones mamarias e indicación clínica (dolor, palpación, crecimiento, ansiedad, telorrea, re-exéresis).

**Características ecográficas y radiológicas de la lesión mamaria:** tamaño por ecografía incluyendo diámetro longitudinal, transversal y antero-posterior. Además se valoró forma, contorno, localización en cuadrantes de la mama, distancia a piel, distancia a pectoral, informe de patología pre US-VAE, densidad mamaria por mamografía si disponible y categoría BI-RADS®. La medición y el cálculo de volumen se realizó utilizando la fórmula  $V= 4/3 \times \pi \times (A/2 \times B/2 \times C/2)$  (A: longitudinal, B: transversal, C: antero-posterior), utilizada por Kim *et al.*<sup>88</sup> y según se muestra en las **Figuras I-6 y I-7**.

Figura I- 6. Diámetros longitudinal (A), transversal (B) y antero-posterior (C)

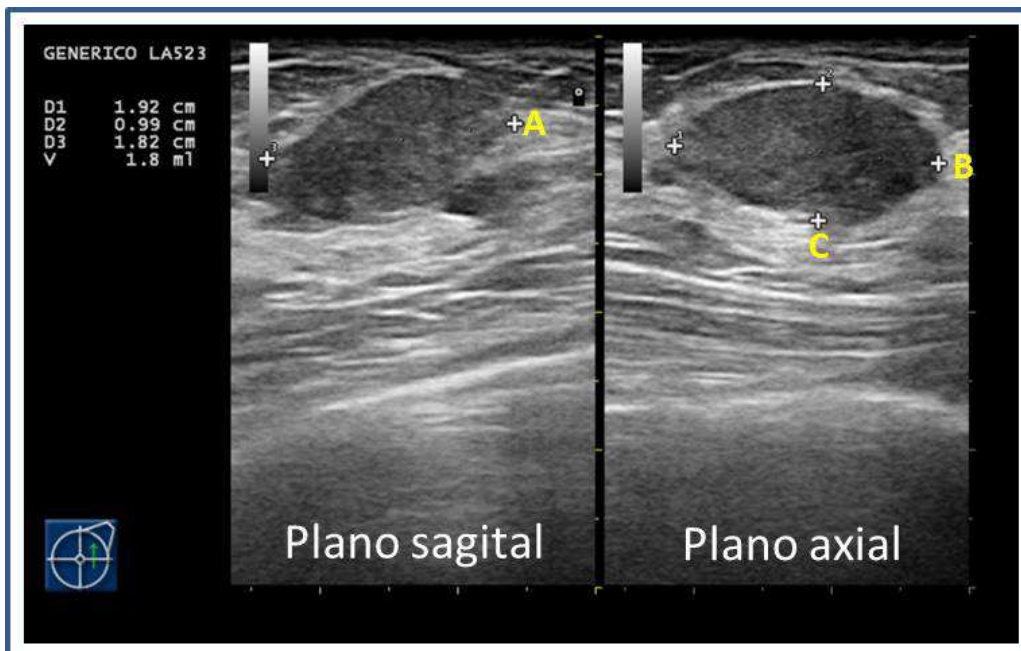
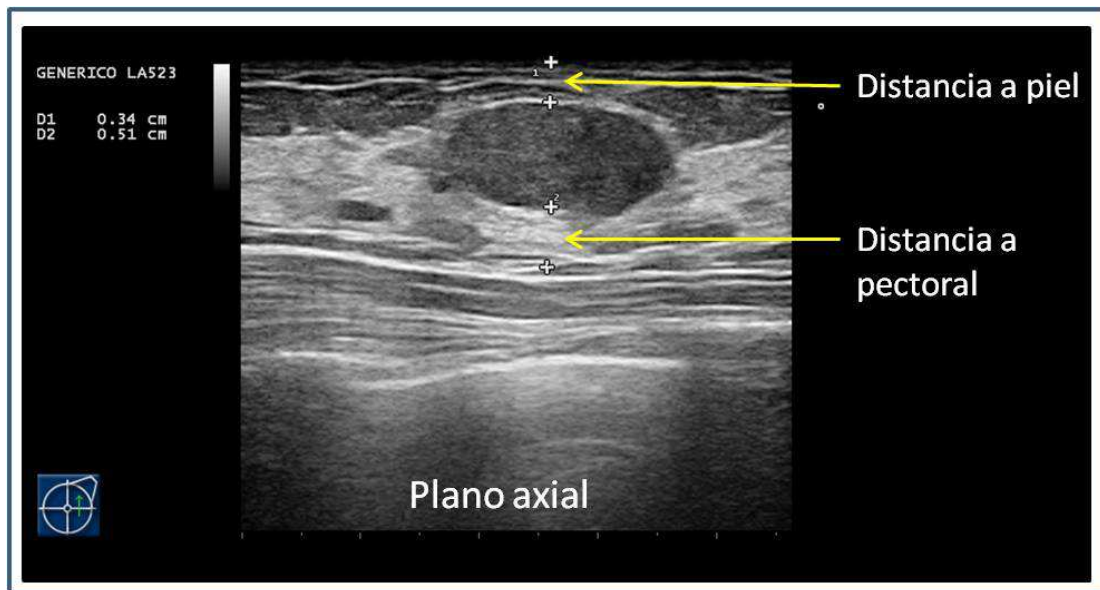


Figura I- 7. Determinación ecográfica de distancia a piel y distancia a pectoral



### Exéresis percutánea eco-guiada (US-VAE): protocolo procedimiento.

Todos los procedimientos de US-VAE fueron realizados utilizando el Sistema de Biopsia por Aspiración-Vacío SenoRx Encor<sup>®</sup> (CR Bard, Murray Hill, NJ - USA), mediante agujas de corte automático calibre 10G predominantemente y con algún caso calibre 7G. Se utilizó guía ecográfica en tiempo real utilizando el ecógrafo MyLab<sup>™</sup> 25Gold (Esaote SpA, Génova, Italia), con sonda lineal de partes blandas, multifrecuencia (7-12 MHz) en planos transversal y longitudinal.

Las US-VAE fueron realizadas por un equipo de 6 radiólogos especialistas en imagen mamaria e intervencionismo mamario de la UPM del Hospital Vall d'Hebron, siguiendo un protocolo estándar tal como se describe a continuación. La paciente se coloca en decúbito supino y el miembro superior ipsilateral detrás de la cabeza. Según la localización de la lesión y lateralidad de la mama se gira a la paciente discretamente hacia el lado contralateral a la mama a tratar. Se realiza asepsia, antisepsia, colocación de campo quirúrgico sobre el seno y posterior localización ecográfica de la lesión orientando el transductor paralelo al eje mayor de la lesión, siempre teniendo en cuenta el acceso percutáneo más conveniente y seguro para la paciente. Se realiza infiltración con anestesia local (lidocaína 2% y mepivacaína 2% sin epinefrina) de los



tejidos adyacentes y sitio de acceso percutáneo. En caso de cercanía a piel, músculo pectoral o pezón se utiliza hidrodisección con separación de planos. Antes de introducir la aguja de BAV se realiza calibración y prueba del sistema de vacío del SenoRx Encor®. Se punciona manteniendo el eje de la aguja paralelo al eje del transductor ecográfico, asegurando visualización ecográfica continua en tiempo real de la punta de la aguja y su trayecto. Se posiciona la aguja por debajo y paralelo al eje mayor de la lesión mamaria a tratar, sobrepasándola con la punta de la aguja, colocando la cámara de biopsia hacia anterior y posición central por debajo de la lesión diana. Se comprueba la localización central mediante visualización ecográfica en plano perpendicular al trayecto de la aguja de biopsia.

Una vez confirmada la correcta localización respecto a la lesión mamaria se realizan múltiples pases de biopsia BAV con seguimiento ecográfico continuo siguiendo los planos perpendicular y transversal a la aguja de biopsia. En caso de ser necesario se reposiciona la aguja o se rota la cámara de biopsia para lograr la escisión completa de la lesión. En caso de sangrado y formación de hematoma se utiliza aspiración con vacío mediante la misma aguja. Si la paciente presenta dolor durante la toma de muestras se administra lidocaína 1% a través de la aguja de biopsia sin necesidad de retirarla del lecho de exéresis.

El procedimiento se suspende cuando el radiólogo considera que ha obtenido resección completa o si existe riesgo de complicación, por ejemplo lesión cutánea o pectoral, intolerancia de la paciente, síntomas vaso-vagales, dolor no controlado, mala visibilidad ecográfica, sangrado continuo y hematoma no controlado por aspiración. La **Figura I-8** ilustra los hallazgos ecográficos al inicio, durante y final del procedimiento US-VAE.

Una vez terminada la US-VAE se retira la aguja de BAV y se procede a compresión local durante aproximadamente 5 minutos sobre el lecho de exéresis y extracción por compresión de restos hemáticos. Se comprueba la presencia de hematoma con ecografía. Se colocan tiras adhesivas estériles Steristrip® sobre el sitio de acceso percutáneo y se realiza un vendaje

compresivo sobre la mama. La secuencia de pasos del protocolo de US-VAE se resume en la **Figura I-9**.

Al final de cada procedimiento de exéresis se registraron los siguientes datos:

**Características del procedimiento:** número de pases de biopsia, calibre de aguja 7G / 10G, tiempo de BAV, abordaje, resección completa al final del procedimiento Si/ No, clip de marcaje, dolor durante el procedimiento, complicaciones.

Todo el material obtenido fue enviado para estudio de anatomía patológica, tal como establece el protocolo de manejo de muestras de las pacientes del Hospital Vall d'Hebron. Los cilindros de BAV fueron extraídos de la cesta colectora adjunta al SenoRx Encor<sup>®</sup>, se colocaron en formol y se etiquetaron con la información del paciente para estudio histopatológico rutinario tal como se muestra en la **Figura I-10**.

Posteriormente se revisaron los informes de patología del hospital correspondiente a la muestra enviada y se registraron los siguientes datos:

**Características histopatológicas:** tipo de lesión por patología post US-VAE, tamaño de muestra en mm y volumen del tejido enviado.

Figura I- 8. Hallazgos ecográficos antes, durante y al final de la US-VAE de fibroadenoma en UCE de mama izquierda.

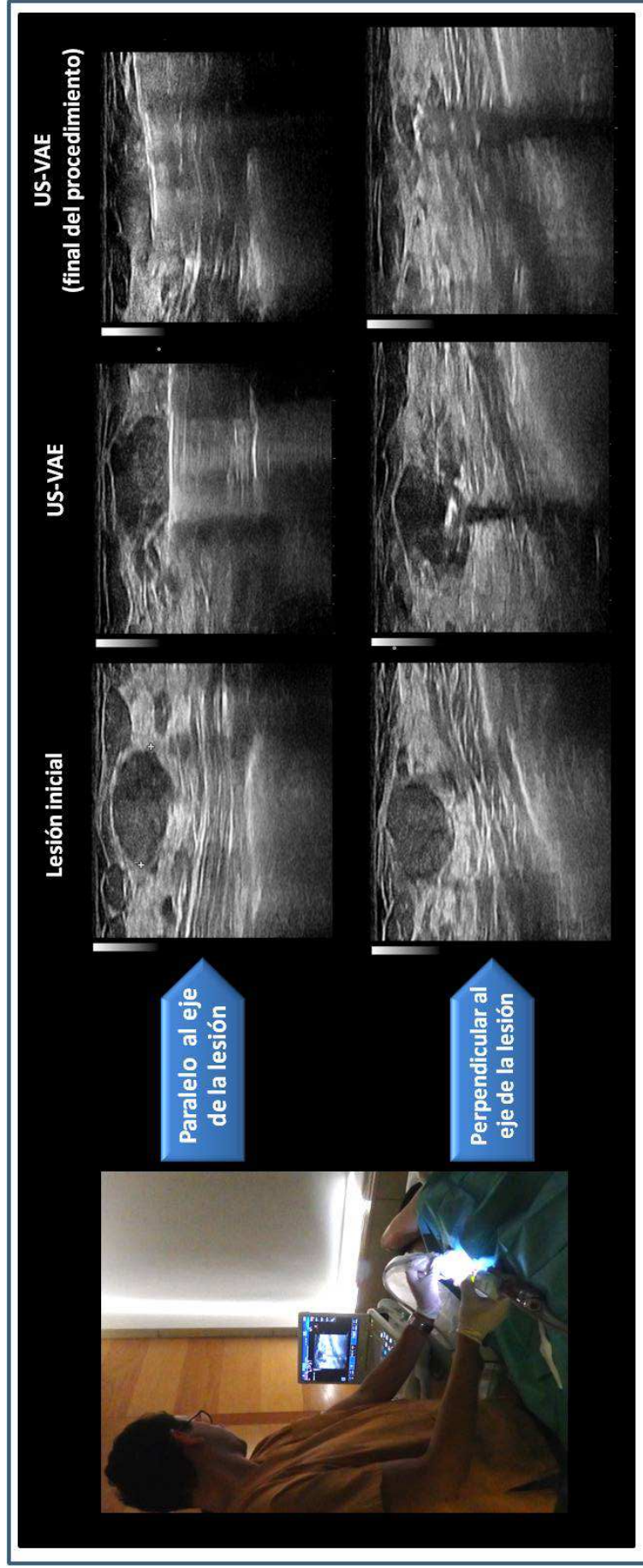
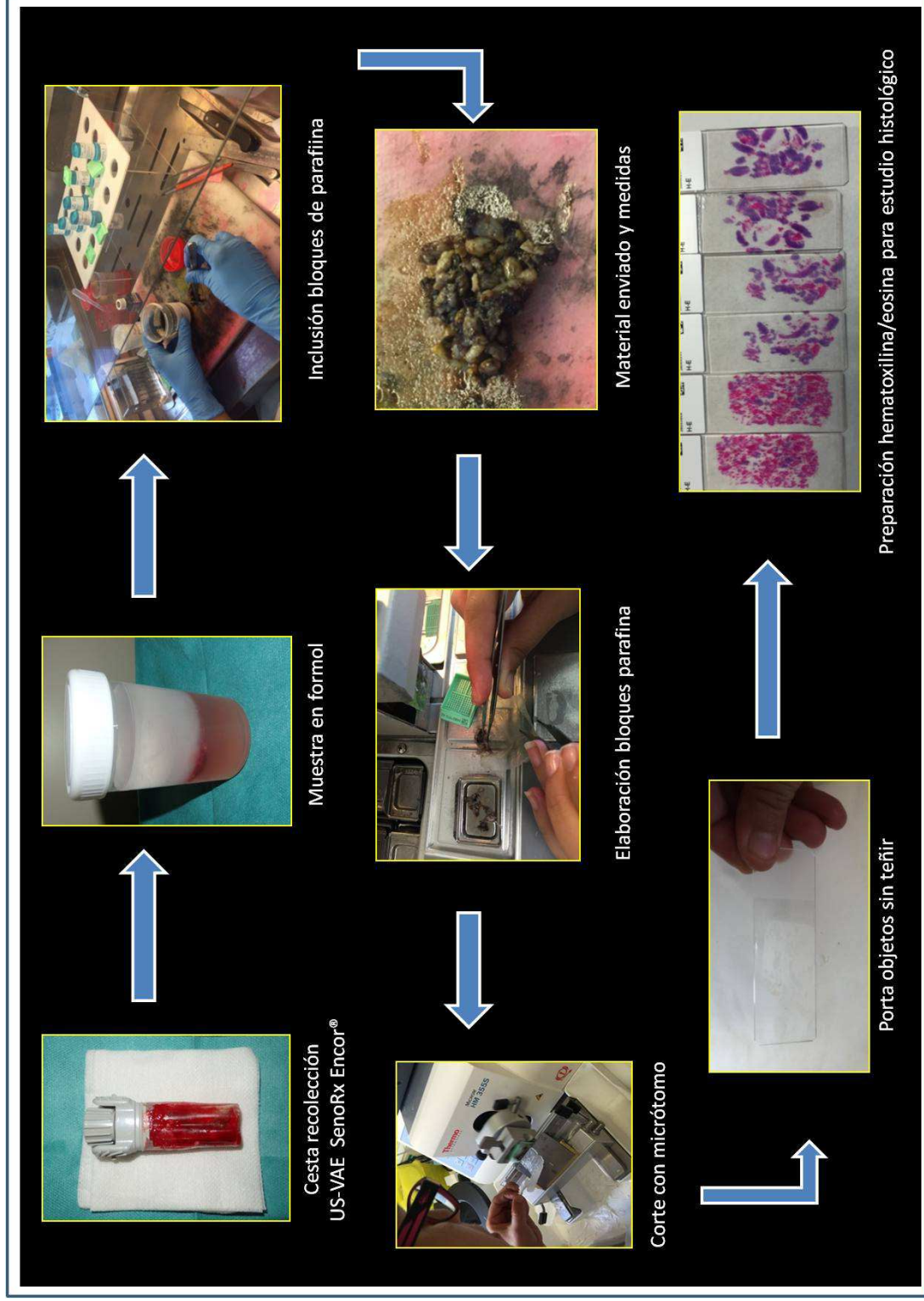


Figura I- 9. Secuencia de pasos Protocolo US-VAE de lesiones benignas de mama.





Figura I- 10. Recolección de material US-VAE y procesamiento de muestra para estudio histológico



## Seguimiento radiológico y clínico

Se realizó comprobación ecográfica a las 24 horas post US-VAE para excluir lesión residual, hematoma y/o complicación. Se revisaron los informes e imágenes de las ecografías realizadas y se registraron los siguientes datos de la visita a las 24 horas post-exéresis:

**Control ecográfico a las 24 horas:** resección completa al final del procedimiento Si/ No, hematoma a las 24 horas Si/No, diámetro del hematoma, dolor a las 24 horas.

Las pacientes fueron programadas a los 6 meses post US-VAE para control ecográfico por radiología y clínico con el cirujano/ginecólogo especialista en patología mamaria. Se revisaron los informes e imágenes de las ecografías realizadas, así como la historia clínica de la visita médico-quirúrgica en la UPM. Se registraron los siguientes datos:

**Control ecográfico a los 6 meses:** seguimiento, resección completa si/no, tamaño de residuo ecográfico, hematoma residual, cicatriz ecográfica.

**Control clínico a los 6 meses:** seguimiento, control síntoma/palpación Si/No, re-exéresis percutánea o quirúrgica.

**Información radiológica adicional:** como parte de la revisión de historias de las pacientes se registró aquellas que tuviesen mamografía posterior a la US-VAE por algún otro motivo, dado que no hace parte de las pruebas de seguimiento post-exéresis rutinario.

#### 4.4 Determinación del costo de US-VAE

El Hospital Vall d'Hebron hace parte de la red de hospitales pertenecientes al sistema público administrado por el Institut Català de la Salut (ICS). El costo del procedimiento de Exéresis percutánea de mama guiada por ecografía fue obtenido del costo aproximado informado a las pacientes por parte del hospital en la orden de solicitud. Este valor corresponde al costo que paga el ICS por la prestación solicitada.

El costo de la exéresis quirúrgica lesiones benignas en el Hospital Vall d'Hebron fue obtenido del precio público aprobado por el ICS según el Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya Num 6323 del 26.03.2013<sup>105</sup>. Este valor también incluye todos los actos médicos, las pruebas diagnósticas, las exploraciones complementarias, procedimientos terapéuticos, medicación y material necesario.

#### 4.5 Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado por la Unitat d'Estadística i Bioinformàtica (UEB) del Institut de Reserca del Hospital Vall d'Hebron (VHIR). Se realizó inicialmente un análisis descriptivo univariado de las variables de interés y posteriormente se procedió a un análisis bivariado entre los desenlaces (resección completa/incompleta de la lesión al final del procedimiento, a las 24 horas y a los 6 meses, así como de control clínico de sintomatología a los 6 meses y presencia de hematoma a las 24 horas) según las variables propuestas como predictoras en la hipótesis del estudio.

Para analizar la relación entre variables categóricas, se utilizó el test de Chi<sup>2</sup> y prueba exacta de Fisher. En el caso de análisis bivariado entre variables categóricas y cuantitativas se aplicó el test de t-student o de U de Mann-Whitney según las condiciones de normalidad. Adicionalmente, valoraron los coeficientes de correlación entre variables cuantitativas de tamaño y volumen con el desenlace de interés de residuo ecográfico y hematoma.

Se determinaron las curvas ROC para valorar puntos de corte en los parámetros de interés para establecer posibles predictores de resección completa y puntos de corte de interés clínico.

#### 4.6 Curvas de aprendizaje: modelo CUSUM estándar sin ajuste de riesgo.

Los gráficos de CUSUM (sumatoria acumulada) se basan en la monitorización secuencial del desempeño acumulado de un proceso en un periodo de tiempo. Adicionalmente este tipo de análisis permite realizar un seguimiento en tiempo real pudiendo valorar variaciones del desempeño de un proceso, con el fin de identificar cuando permanece o difiere el resultado del estándar establecido. Este tipo de modelo ha demostrado ser de gran utilidad para valorar procesos en el área de aprendizaje y salud.<sup>106-108</sup>

El/los eventos a evaluar deben ser definidos como una variable binaria y mutuamente excluyente que se definen como éxito del evento o fallo según los criterios previamente determinados. Por medio de este sistema se evalúa el porcentaje de éxito en la realización de una tarea, con una probabilidad de fallo del método igual al error tipo 1 y error tipo 2, dentro de un contexto de fallo aceptable e inaceptable establecidos según el estándar de calidad para el evento evaluado.

Para realizar el cálculo CUSUM estándar sin ajuste al riesgo es necesario definir error tipo 1 ( $\alpha$ ), error tipo 2 ( $\beta$ ), porcentaje de fallo aceptable y porcentaje de fallo inaceptable para cada evento. Esta información se utiliza para calcular un límite de decisión inferior ( $H_0$ ), un límite de decisión superior ( $H_1$ ) y un número CUSUM ( $s$ ), el cual determina un valor por cada fallo o éxito. De esta manera la sumatoria de éxitos y fallos en la realización de una tarea se grafica sucesivamente en el eje horizontal de la gráfica CUSUM siguiendo el procedimiento descrito en la literatura<sup>107-109</sup>.



En este estudio se determinaron las gráficas CUSUM de resección al final del procedimiento, resección a los 6 meses y hematoma post US-VAE. Los criterios de éxito para cada evento fueron los siguientes:

1. Resección al final del procedimiento: resección completa de la lesión determinada por ecografía, sin evidencia de residuo ecográfico post US-VAE.
2. Resección a los 6 meses: ausencia de residuo ecográfico valorable en lecho de exéresis a los 6 meses.
3. Hematoma: hematoma menor a 30mm en el lecho de exéresis a las 24 horas post US-VAE.

Los procedimientos que no cumplieron los criterios de éxito se consideraron como fallos. Para el cálculo del valor CUSUM (s) y de los límites de decisión  $H_0$  y  $H_1$  se establecieron un nivel de confianza de  $\alpha=0.05$  y  $\beta=0.2$ , además se definieron los porcentajes de fallo aceptable e inaceptable para cada una de las variables estudiadas según se muestra en la **Tabla I-4**.

Adicionalmente, se calculó el número de procedimientos necesarios para concluir  $p_0$  (fallo aceptable) y número de casos para  $p_1$  (fallo inaceptable). Finalmente se realizó el análisis de las gráficas de CUSUM de aquellos radiólogos que han realizado el número exéresis US-VAE necesarias según el cálculo para  $p_1$  y  $p_0$

Tabla I- 4. Fórmulas y parámetros de cálculo modelo CUSUM para resección completa y hematoma post US-VAE

Parámetro de cálculo CUSUM	Fórmula	Resección completa al final de exéresis	Resección completa a 6 meses	Hematoma 24 horas
$\alpha$ Error tipo I - falso positivo		0,05	0,05	0,05
$\beta$ Error tipo II - falso negativo		0,2	0,2	0,2
$p_0$ Fallo aceptable		0,2	0,2	0,15
$p_1$ Fallo inaceptable		0,4	0,4	0,3
$a$	$\text{Ln}[(1-\beta)/\alpha]$	2,77258872	2,77258872	2,77258872
$b$	$\text{Ln}[(1-\alpha)/\beta]$	1,55814462	1,55814462	1,55814462
$P$	$\text{Ln}(p_1/p_0)$	0,69314718	0,69314718	0,69314718
$Q$	$\text{Ln}[(1-p_0)/(1-p_1)]$	0,28768207	0,28768207	0,19415601
$s$	$Q/P+Q$	0,29330495	0,29330495	0,21881586
$H_0$ Limite decisión inferior	$b/(P+Q)$	-1,58859925	-1,58859925	-1,75604531
$H_1$ Limite decisión superior	$a/(P+Q)$	2,82678021	2,82678021	3,12473655
$CP$ CUSUM previo				
$S$ CUSUM				
Éxito	$CP-S$			
Fallo	$CP+(1-S)$			
Cálculo número de casos si $p_0$	$[(H_0(1-\alpha)-\alpha H_1)/(s-p_0)]$	17,69	17,69	26,51
Cálculo número de casos si $p_1$	$[(H_1(1-\beta)-\beta H_0)/(p_1-s)]$	24,17	24,17	35,12

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Valoración previa a la exéresis y características del procedimiento.

#### Características generales de la población y de las lesiones tratadas

Durante el periodo entre 1 marzo de 2012 y el 26 febrero de 2016 se realizaron 152 exéresis percutáneas con biopsia asistida por vacío guiada ecográficamente (US-VAE) en 143 mujeres. Todas ellas fueron revaloradas ecográficamente a las 24 horas y se realizó control ecográfico a los 6 meses en 143 (94%) de los procedimientos realizados.

La media de edad fue 36.9 años (DE 11,5) con rango de edad entre 17 - 78 años. Del total de mujeres, 42 (27.6%) tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, 6 pacientes (40.8%) presentaba múltiples (más de 2) lesiones benignas en mama y 31 (20.4%) había tenido previamente una cirugía mamaria por patología benigna. La indicación clínica más frecuente referida por la paciente para la realización de exéresis fue palpación del nódulo en 105 mujeres (69.1%). Se realizó re-exéresis de una lesión previamente tratada en 5 pacientes (3.3%) como indicación del procedimiento. Del total de lesiones 136 (89.5%) eran palpables por el cirujano. La **Tabla II-1** resume las características de las pacientes tratadas y las indicaciones de la exéresis percutánea.

Tabla II- 1. Características de las pacientes tratadas e indicaciones de la US-VAE

Características de las pacientes	Total n=152	
	<i>media</i>	<i>rango</i>
Edad (años)	36.9	17-78
<b>Antecedentes</b>		
	<i>n</i>	<i>%</i>
Familiares de cáncer	81	53.3
Familiares de cáncer de mama	42	27.6
Múltiples lesiones benignas en mama	62	40.8
Cirugía mamaria previa	31	20.4
<b>Indicación de exéresis</b>		
Palpación por paciente	105	69.1
Ansiedad	90	59.2
Aumento tamaño	43	28.3
Dolor	37	24.3
Telorragia	8	5.3
Re-exéresis	5	3.3
Palpación por clínico	136	89.5

La mayoría de resecciones percutáneas fueron realizadas en la mama izquierda (52% en mama izquierda y 48% en la mama derecha) y las lesiones se localizaron principalmente en CSE (31.6%), CSInt (13.2%) y UCE (9.9%) principalmente.

Radiológicamente 120 (78.9%) de las pacientes tenían mamografía previa a la exéresis, 55 (36.2%) mamografía posterior a la US-VAE y solo 53 (34.9%) mamografía pre y post procedimiento. De las pacientes con alguna mamografía disponible la densidad glandular reportada según BI-RADS fue principalmente densa heterogénea tipo C en 59 (48%) mujeres.

Ecográficamente el diámetro máximo promedio de las lesiones tratadas fue de 18.2mm (DE 6.7mm) con un rango entre 4 y 45mm. La paciente con la lesión de 45mm de diámetro máximo correspondía a una mujer con espina bífida y limitación para movilización, con nódulo palpable y doloroso en quien por riesgo

anestésico y decisión de la paciente no era candidata a cirugía. El volumen promedio de las lesiones fue de  $2.1\text{cm}^3$  (DE  $2.7\text{cm}^3$ ) con un rango entre  $0.03\text{-}27.3\text{cm}^3$ .

Se determinaron tres diámetros ecográficos: longitudinal, transversal y antero-posterior. El longitudinal tuvo en promedio  $18.1\text{mm}$  (rango  $4\text{-}45\text{mm}$ ), el transversal  $11.5\text{mm}$  (rango  $3.2\text{-}30\text{mm}$ ) y el antero-posterior  $13.7\text{mm}$  (rango  $4\text{-}40\text{mm}$ ). Adicionalmente, las lesiones fueron clasificadas en tres categorías según su diámetro máximo encontrando 50 (32.9%) menores de  $16\text{mm}$ , 88 (57.9%) entre  $16\text{-}25\text{mm}$  y 14 (9.2%) mayores de  $25\text{mm}$ .

Respecto a la morfología ecográfica de las lesiones reseadas la mayoría 89 (58.6%) eran ovaladas y en relación a su márgenes 94 (61.8%) se definieron como regulares. Previo a la realización de la exéresis 94 (61.8%) de los nódulos habían sido catalogados BI-RADS<sup>®</sup> 2, 47 (30.9%) BI-RADS<sup>®</sup> 3 y 4 (7.2%) BI-RADS<sup>®</sup> 4. Las lesiones BI-RADS<sup>®</sup> 4 correspondían a lesiones benignas conocidas con aumento de tamaño en el seguimiento.

Se valoraron la distancia de la lesión a la piel en su margen anterior y la distancia hasta pectoral mayor en su margen posterior. La distancia promedio a piel fue de  $6.3\text{mm}$ , rango ( $1\text{-}70\text{ mm}$ ) y a pectoral fue de  $6.3\text{mm}$ , rango ( $0\text{-}50\text{ mm}$ ). En los nódulos localizados próximos a piel o a pectoral se realizó hidrodissección para separarlos de estas estructuras y facilitar su exéresis. La **Tabla II-2** resume los diámetros y características radiológicas de las lesiones tratadas.

Tabla II- 2. Características radiológicas de las lesiones tratadas con US-VAE.

Características Radiológicas (n=152)		
	<i>Media</i>	<i>rango</i>
<b>Diámetro máximo (mm)</b>	18.2	4-45
<b>Volumen (cm3)</b>	2.1	0.03-27.3
<b>Distancia a piel (mm)</b>	6.3	1-70
<b>Distancia a pectoral mayor (mm)</b>	6.3	0-50
	<i>N</i>	<i>%</i>
<b>Tamaño</b>		
<16mm	50	32.9
16-25mm	88	57.9
>25mm	14	9.2
<b>Lateralidad mama</b>		
Izquierda	79	52.0
Derecha	73	48.0
<b>Forma</b>		
Ovalado	89	58.6
Redondo	13	8.6
Lobulado	29	19.1
Irregular	21	13.8
<b>Márgenes</b>		
Regular	94	61.8
Lobulado	35	23.0
Irregular	23	15.1
<b>Densidad mamografía</b>		
A	2	1.6
B	35	28.4
C	59	48.0
D	27	22.0
No disponible	29	19.1

### Características del procedimiento US-VAE

La práctica totalidad de las US-VAE fueron realizadas con agujas de calibre 10G (98.7%) y solamente dos de ellas se realizaron con agujas 7G (pacientes con lesiones de gran tamaño inicialmente). Lo anterior debido a que las agujas 7G de

mayor calibre no se encontraban registradas en el catálogo de suministros del hospital, lo cual limitó su disponibilidad.

El tiempo promedio de utilización del equipo de BAV SenoRx® desde el inicio de toma de muestras fue de 16.8 minutos por exéresis. La mediana de cilindros de BAV necesarios para finalizar el procedimiento fue de 25 cilindros de BAV (P25-P75 de 14-45.5 cilindros) para cada lesión. El abordaje en piel localizado inferior a la lesión fue el más frecuentemente utilizado en 136 (89.5%) de las resecciones. Se utilizó abordaje lateral en 12 (7.9%) de los casos y superior en 4 (2.6%).

Se consideró resección completa de la lesión al final del procedimiento en 138 (90.8%) nódulos, mientras que en 14 casos (9.2%) se finalizó el procedimiento sin considerar resección completa. La mayoría de las resecciones parciales fueron debido a complicaciones inmediatas que obligaron a suspender la prueba. La **Tabla II-3** muestra la distribución de las complicaciones durante la exéresis. En general en 141 (92.8%) de los casos no se presentó ninguna complicación durante la realización de la exéresis.

**Tabla II- 3. Complicaciones de la exéresis percutánea.**

<b>Complicaciones del procedimiento (n=152)</b>		
	<i>n</i>	%
<b>Complicaciones inmediatas</b>		
Sin complicación	141	92.8
Invaginación piel	3	2.0
Lesión cutánea	1	0.7
Reacción vagal	4	2.6
Sangrado activo	3	2.0
<b>Dolor durante el procedimiento</b>		
Leve (escala 0-3)	139	91.4
Moderado (escala 4-7)	12	7.9
Severo (escala 8-10)	1	0.7
<b>Hematoma palpable &gt;30mm a las 24 horas</b>	12	7.9

A las 24 horas se observó colección hemática post-exéresis en 132 (86.8%) procedimientos la mayoría sin traducción clínica y con un promedio de 19mm de

diámetro. Solo en 12 pacientes (7.9%) se observó hematoma mayor a 30mm palpable clínicamente, de las cuales solo 1 requirió drenaje.

El procedimiento fue en general bien tolerado por las pacientes, las cuales en una escala de 0-10 refirieron dolor leve en 139 (91.4%) de los procedimientos. La mayoría no requirió tratamiento analgésico adicional para control de dolor posterior de 24 horas, ni dolor incontrolable el día del procedimiento. A las 24 horas solo una paciente refirió dolor moderado que fue controlado con analgésico oral sin otras complicaciones.

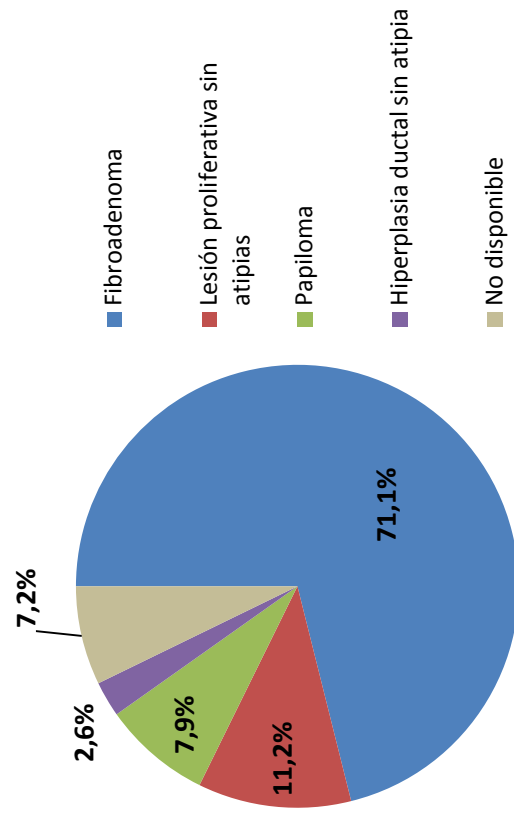
### **Características histopatológicas de las lesiones tratadas**

En 141 (92.8%) de las lesiones tratadas se disponía de biopsia e informe de patología previo a la exéresis. Las 11 (7.2%) lesiones restantes correspondían a nódulos previamente conocidos como benignos, por seguimiento sin cambios y de las cuales no se disponía de informe de patología en el momento de la exéresis. No se incluyeron lesiones con atipias ni carcinomas. La **Figura II-1** muestra la distribución del tipo de lesiones tratadas según informe de patología.

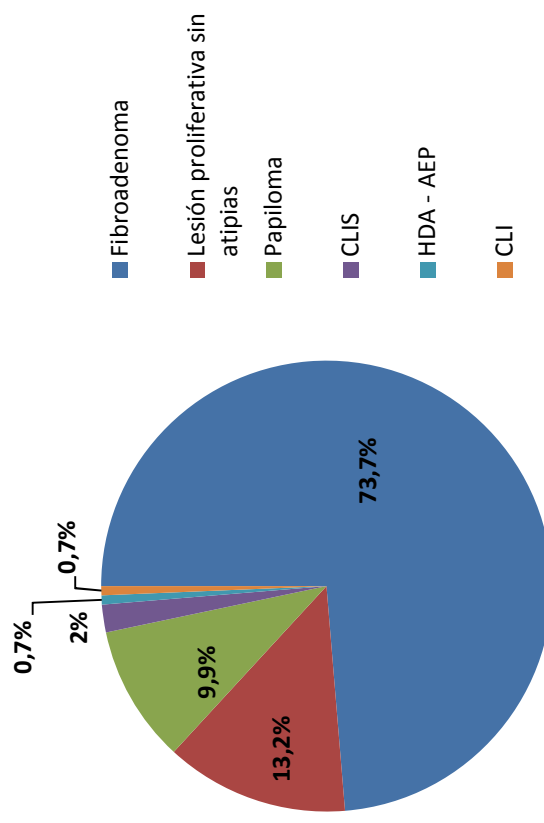


Figura II- 1. Tipo de lesiones tratadas según informe de patología pre y post US-VAE.

### Informe de patología pre US-VAE



### Informe de patología post US-VAE



En todas las pacientes se realizó estudio histológico del tejido resecado post-exéresis. De estas, la mayoría 112 (73.7%) de las lesiones tuvieron un diagnóstico de fibroadenoma. Se reportaron 3 lesiones con carcinomas lobulillares in-situ (CLIS) que en la biopsia previa a la exéresis correspondía a dos fibroadenomas con hiperplasias ductal y lobulillar sin atipias, y una tercera lesión sin informe de patología conocida en seguimiento radiológico como fibroadenoma. Adicionalmente, se reportó 1 caso de fibroadenoma con atipia de epitelio plano (AEP) en su interior y biopsia previa de fibroadenoma. En todas las lesiones se ha realizado seguimiento ecográfico sin evidencia de lesiones residuales.

Solo se reportó una paciente con carcinoma lobulillar in situ con foco de carcinoma lobulillar infiltrante microinvasor (0.7% de las exéresis), que inicialmente tenía biopsia previa de hamartoma. La paciente fue tratada posteriormente con tumorectomía en el lecho de exéresis y ganglio centinela sin carcinoma infiltrante residual en la tumorectomía. En el resto de las pacientes la biopsia previa a la exéresis se correspondía con el informe definitivo de patología post US-VAE.

## **5.2 Lesión residual post US-VAE**

### **Lesión residual a las 24 horas**

La valoración de lesión residual al final del procedimiento es limitada debido al artefacto ecográfico generado por el vacío y la aguja de biopsia, por lo que se realizó ecografía a las 24 horas para determinar la resección completa/parcial y valorar complicaciones post-exéresis. A las 24 horas post US-VAE se observó resección completa de 135 (88.8%) de los nódulos.

Al evaluar las características de la paciente (edad, palpación, multiplicidad de lesiones e indicación clínica) en función de lesión residual ecográfico a las 24

horas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las que tienen resección parcial y las que tienen resección completa.

Respecto a las características ecográficas se observa que los nódulos tratados y con resección incompleta a las 24 horas tienen significativamente mayor diámetro y volumen. El tamaño promedio de las lesiones sin residuo fue 17.5mm, mientras que en las lesiones con residuo ecográfico fue de 23.5mm ( $p=0.0096$ ). Igualmente, el volumen promedio de las lesiones fue de  $1.74\text{cm}^3$  y  $4.63\text{cm}^3$  respectivamente ( $p=0.0106$ ).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los diámetros longitudinal ( $p=0.0096$ ) y transversal ( $p=0.0009$ ). No se evidenció diferencia estadística respecto al diámetro antero – posterior.

También se observó diferencia significativa de resección completa a las 24 horas por categorías de tamaño. Se obtuvo resección completa en el 94% de las lesiones menores de 16mm, en el 89.8% de nódulos entre 16-25mm y 64.3% en las lesiones  $>25\text{mm}$  ( $p=0.007$ ).

Se encontró diferencias en cuanto a la localización de la lesión en la mama observando más residuos en aquellas localizadas en CSE, UCE y UCInt ( $p=0.0057$ ).

Por otro lado, no se encontró diferencia significativa en relación a la lesión residual en función de lateralidad, forma, contorno ecográfico de la lesión, BI-RADS, densidad mamaria, ni distancia a piel y pectoral no parecen asociarse con presencia de residuo a las 24 horas. Las diferencias entre pacientes con resección completa y aquellas con resección parcial a las 24 horas se muestran en la **Tabla II-4**.

Tabla II- 4. Residuo ecográfico a las 24 horas según características de las pacientes y radiológicas de las lesiones

Características Radiológicas	LESION RESIDUAL A LAS 24 HORAS				p-value
	No (n=135)		Si (n=17)		
	<i>media</i>	<i>DE</i>	<i>media</i>	<i>DE</i>	
Edad (años)	37.19	( 11.43 )	34.24	( 11.48 )	0.210
Diámetro Longitudinal	17.51	( 6.42 )	23.53	( 8.87 )	<b>0.010</b>
Diámetro Transversal	10.91	( 4.25 )	16.18	( 6.43 )	<b>0.001</b>
Diámetro antero-posterior	13.35	( 5.52 )	16.47	( 8.25 )	0.194
Volumen (cm3 )	1.74	( 1.53 )	4.63	( 6.42 )	<b>0.010</b>
Distancia a piel	6.27	( 6.96 )	6.31	( 7.74 )	0.409
Distancia a pectoral mayor	6.39	( 6.35 )	5.74	( 5.41 )	0.404
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
<b>Clasificación por tamaño</b>					
<16mm	47	(94.0)	3	(6.0)	<b>0.007</b>
16-25mm	79	(89.8)	9	(10.2)	
>25mm	9	(64.3)	5	(35.7)	
<b>Palpación clínica</b>					
No	13	(81.5)	3	(18.5)	0.392
Si	122	(89.7)	14	(10.3)	
<b>Múltiples lesiones</b>					
No	83	(92.2)	7	(7.8)	0.108
Si	52	(83.9)	10	(16.1)	
<b>Densidad mamográfica</b>					
No disponible	26	(89.7)	3	(10.3)	0.690
A	2	(100.0)	0	(0.0)	
B	33	(94.3)	2	(5.7)	
C	50	(84.7)	9	(15.3)	
D	24	(88.9)	3	(11.1)	
<b>TOTAL</b>	<b>135</b>	<b>(88.8)</b>	<b>17</b>	<b>(11.2)</b>	

Al evaluar las características del procedimiento se observa mayor número de cilindros de biopsia en las lesiones con residuo ecográfico (mediana de 35 cilindros) en comparación con la lesiones con resección completa (mediana 23 cilindros) ( $p=0.003$ ), probablemente por mayor tamaño inicial de los nódulos con lesión residual. No se observó diferencia significativa de residuo ecográfico en relación con el calibre de la aguja, abordaje, tiempo de BAV, ni tipo de lesión según informe de patología.

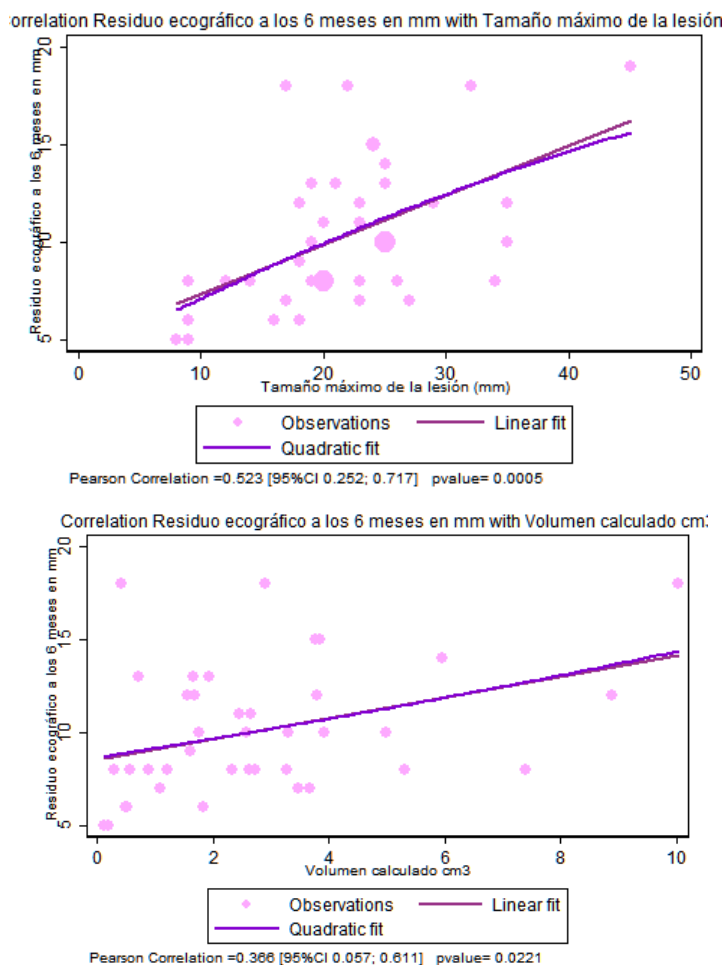
### Lesión residual a los 6 meses

Del total de exéresis percutáneas con US-VAE (n=152) se realizó control ecográfico a los 6 meses en 143 (94%) procedimientos, De las pacientes seguidas a 6 meses se encontró resección completa en 103 (72.0%) lesiones. En 40 casos (28%) se encontró residuo ecográfico en el lecho de exéresis.

Los nódulos tratados y con resección parcial a los 6 meses tienen significativamente mayor diámetro y volumen. El tamaño máximo promedio de las lesiones sin residuo a los 6 meses fue de 16.9mm, mientras que en las lesiones con residuo fue de 21.9mm ( $p<0.001$ ), con un volumen de 1.53cm<sup>3</sup> y 3.39cm<sup>3</sup> respectivamente ( $p<0.001$ ).

Se observó una correlación positiva moderada entre el tamaño de la lesión residual a los 6 meses y el tamaño máximo de la lesión inicial ( $r=0.523$ ). También se observó mayor residuo ecográfico de forma proporcional con el aumento de volumen del nódulo aunque con una correlación débil ( $r=0.366$ ), tal como se muestra en la **Figura II-2**.

Figura II- 2. Estudio de correlación entre diámetro máximo / volumen del nódulo y tamaño residuo ecográfico a los 6 meses.



Al analizar los distintos diámetros se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diámetros longitudinal, transversal y antero-posterior, siendo mayores todos los diámetros en las lesiones con resección incompleta a los 6 meses ( $p=0.003$ ). También se observó diferencia significativa en la resección completa a los 6 meses en función de las categorías de tamaño, con ausencia de lesión residual en 40 (87%) de las lesiones menores de 16mm, 57 (68.7%) de los nódulos entre 16-25mm y 6 (42.9%) de los casos >25mm ( $p=0.003$ ).

No se encontraron diferencias significativas en relación a la lesión residual en función de edad, palpación clínica, lateralidad, localización por cuadrantes, forma ni márgenes. Tampoco se evidenció diferencia en distancia a piel o pectoral,

densidad mamográfica ni BIRADS. La **Tabla II- 5** muestra la relación entre resección completa / parcial y las características de la lesión.

**Tabla II- 5. Residuo ecográfico a los 6 meses según característica de las paciente y radiológicas de las lesiones.**

Características Radiológicas	LESION RESIDUAL A LOS 6 MESES				p-value
	No (n=135)		Si (n=17)		
	<i>media</i>	<i>DE</i>	<i>media</i>	<i>DE</i>	
<b>Edad (años)</b>	36.84	( 10.48 )	35.10	( 11.89 )	0.198
<b>Diámetro Longitudinal (mm)</b>	16.85	( 6.19 )	21.85	( 7.68 )	<b>&lt;0.001</b>
<b>Diámetro Transversal</b>	10.61	( 4.28 )	13.53	( 5.53 )	<b>0.003</b>
<b>Diámetro antero-posterior</b>	12.61	( 5.16 )	16.38	( 6.82 )	<b>0.002</b>
<b>Volumen (cm3 )</b>	1.53	( 1.30 )	3.39	( 4.49 )	<b>&lt;0.001</b>
<b>Distancia a piel</b>	6.38	( 7.46 )	6.05	( 6.26 )	0.344
<b>Distancia a pectoral mayor</b>	6.07	( 6.10 )	6.64	( 6.14 )	0.864
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
<b>Clasificación por tamaño</b>					
<16mm	40	(87.0)	6	(13.0)	<b>0.003</b>
16-25mm	57	(68.7)	26	(31.3)	
>25mm	6	(42.9)	8	(57.1)	
<b>Palpación clínica</b>					
No	10	(71.4)	4	(28.6)	1.000
Si	93	(72.1)	36	(27.9)	
<b>Múltiples lesiones</b>					
No	64	(78.0)	18	(22.0)	0.108
Si	39	(63.9)	22	(36.1)	
<b>Densidad mamográfica</b>					
No disponible	1	(100.0)	0	(0.0)	0.534
A	26	(76.5)	8	(23.5)	
B	41	(73.2)	15	(26.8)	
C	16	(59.3)	11	(40.7)	
D	65	(72.2)	25	(27.8)	
<b>TOTAL</b>	<b>135</b>	<b>(88.8)</b>	<b>17</b>	<b>(11.2)</b>	

Al evaluar las características del procedimiento se observaron un mayor número de cilindros de biopsia en las lesiones resección incompleta (mediana de 38.5 cilindros) en comparación con la lesiones con resección completa (mediana 21 cilindros) ( $p < 0.001$ ). El tiempo de BAV en las lesiones con resección parcial fue significativamente mayor con promedio de 21.5min en comparación a las lesiones que presentaron resección completa con promedio de 15.0 min ( $p = 0.032$ ).

No se encontraron diferencias significativas en el residuo ecográfico en relación con el calibre de la aguja, el abordaje ni el tipo de lesión según el informe de patología.

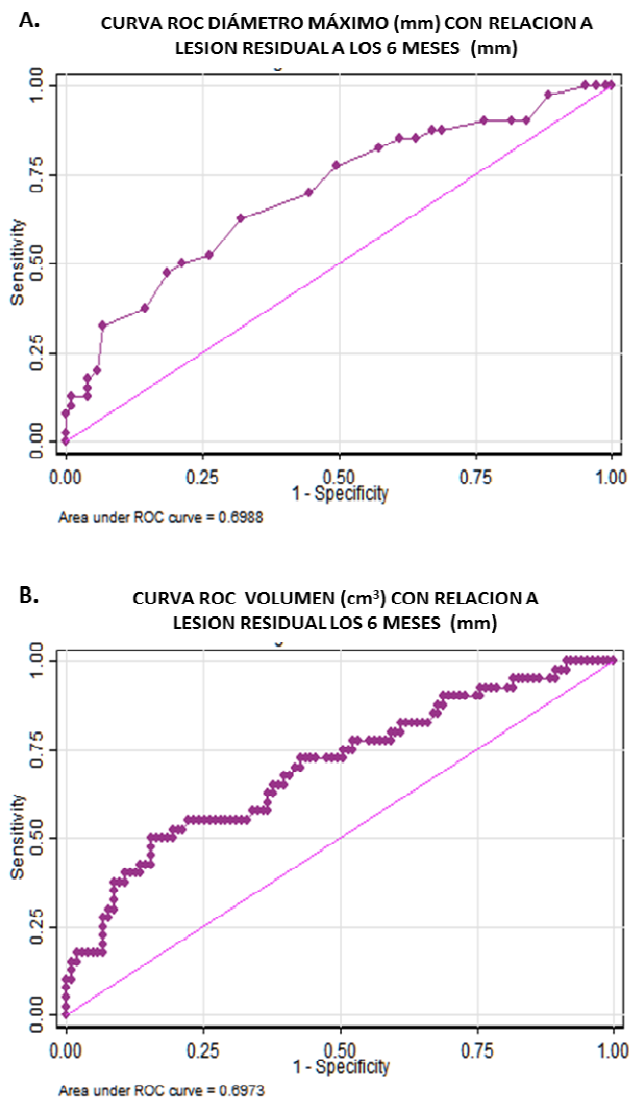
### Curvas ROC para residuo ecográfico a los 6 meses

Dado que el tamaño y el volumen del nódulo están asociados al riesgo de lesión residual, a los 6 meses se determinaron las curvas ROC de los distintos diámetros con el objetivo de establecer posibles puntos de corte que permitan predecir lesión residual por encima de ese valor.

Se realizó un análisis de correlación entre el tamaño máximo del nódulo con lesión residual por ecografía a los 6 meses. La curva ROC de diámetro máximo presentó un área bajo la curva (AUC) de 0.6988, con un punto de corte según Youden de 20.0mm (sensibilidad de 62.5% y especificidad de 68.0%). Las curvas ROC del diámetro transversal y antero-posterior tienen un AUC de 0.6597 y 0.6638 respectivamente con puntos de corte similares de 13mm. El volumen ecográfico en  $\text{cm}^3$  tiene un AUC de 0.6973 con punto de corte según Youden de  $2.6\text{cm}^3$  (sensibilidad de 50.0% y especificidad de 84.5%). Ninguna de las gráficas evaluadas alcanza a tener un AUC  $>0.7$  dentro de parámetros aceptables como test diagnóstico. La **Figura II-3** muestra las curvas ROC de tamaño y volumen para residuo a los 6 meses.



Figura II- 3. Curvas ROC de tamaño y volumen para residuo ecográfico a los 6 meses.



Medición por US (n=143)	ROC AREA	Sensibilidad según Youden	Especificidad según Youden	Punto corte según Youden	Mejor Punto corte AUC
A. Diámetro máximo (mm)	0.6988	62.5%	68.0%	20.00 mm	20.00 mm
B. Volumen (cm <sup>3</sup> )	0.6973	50.0%	84.5%	2.59 cm <sup>3</sup>	2.33 cm <sup>3</sup>

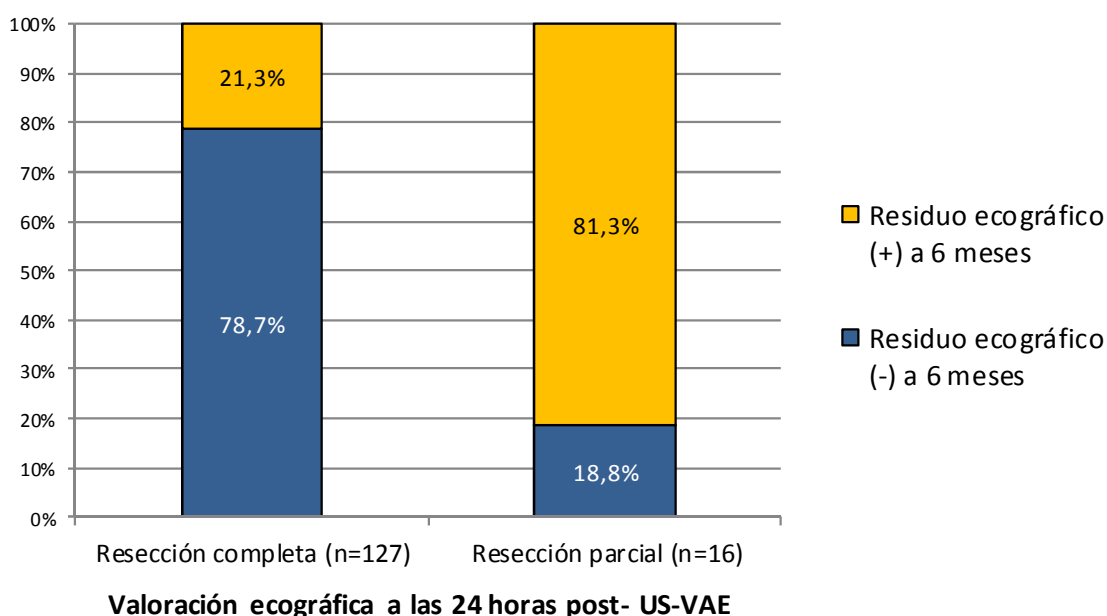
### Valor predictivo para lesión residual de la ecografía a las 24 horas respecto a la ecografía a los 6 meses

Al analizar el subgrupo de pacientes valoradas como resección completa a las 24 horas y con seguimiento a los 6 meses (127 pacientes) se confirma ausencia de residuo ecográfico en el seguimiento en 100 (78.7%) pacientes.

Por el contrario, de las pacientes valoradas como resección incompleta a las 24 horas y con seguimiento a 6 meses (16 pacientes) se confirma la presencia de residuo ecográfico en 13 (81.3%).

Por lo tanto, el valor predictivo positivo (VPP) de la ecografía a las 24 horas para valorar residuo es de 81% y el valor predictivo negativo (VPN) es de 79%. La **Figura II-4** muestra la comparación de resultados entre las 24 horas y los 6 meses.

**Figura II- 4. Valoración de residuo ecográfico a las 24 horas y a los 6 meses post US-VAE**



### 5.3 Control clínico a los 6 meses post US-VAE

Se realizó control clínico a los 6 meses en 143 casos (94%). De estas pacientes 128 (88.1%) fueron consideradas asintomáticas y sin lesión palpable en el control clínico por parte del cirujano de mama.

Las pacientes asintomáticas y con lesión no palpable a los 6 meses tenían nódulos de menor tamaño que las pacientes que persistían sintomáticas o con lesión palpable ( $p=0.0139$ ). El 95.6% de las pacientes con lesiones <16mm eran asintomáticas a los 6 meses, mientras que en las lesiones de 16-25mm y >de

25mm la proporción era de 86.6% y 71.4% respectivamente ( $p=0.042$ ). Igualmente, las pacientes que persistían con nódulo palpable a los 6 meses tuvieron lesiones significativamente más próximas a piel, con una distancia a piel de 3.96mm vs 6.60mm en las mujeres asintomáticas ( $p=0.0245$ ).

No se encontraron diferencias significativas en el control de los síntomas ni la palpación de la lesión a 6 meses en función de indicación de la exéresis, distancia a pectoral, ni otras características radiológicas incluyendo la densidad mamaria por mamografía. La **Tabla II-6** muestra las relación entre control clínico según las características del nódulo.

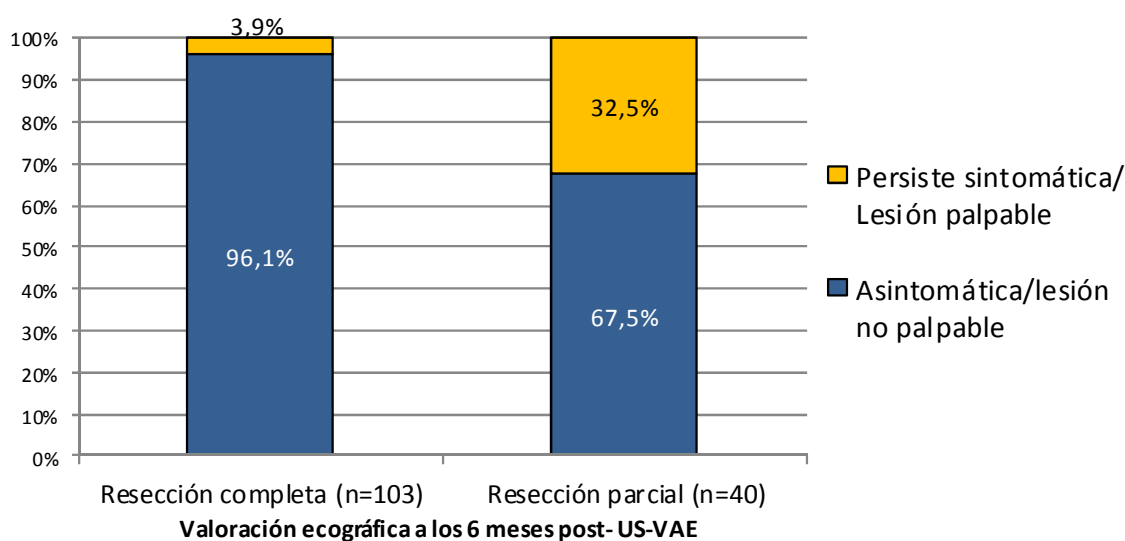
Tabla II- 6. Control clínico a los 6 meses según características de la paciente y de la lesión.

Características Radiológicas	CONTROL CLÍNICO A 6 MESES				p-value
	ASINTOMÁTICA Y NO PALPABLE		SINTOMÁTICA O PALPABLE		
	media	DE	media	DE	
Edad (años)	36.3	( 10.48 )	36.8	( 11.89 )	0.997
Diámetro máximo (mm)	17.58	( 6.19 )	23.19	( 7.68 )	<b>0.014</b>
Volumen (cm <sup>3</sup> )	1.68	( 1.30 )	4.59	( 4.49 )	<b>0.016</b>
Distancia a piel (mm)	6.60	( 7.46 )	3.96	( 6.26 )	<b>0.025</b>
Distancia a pectoral mayor (mm)	6.21	( 6.10 )	6.34	( 6.14 )	0.898
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b>Tamaño</b>					
<16mm	44	(95.6)	2	(4.4)	<b>0.042</b>
16-25mm	72	(86.8)	11	(13.2)	
>25mm	10	(71.4)	4	(28.6)	
<b>Palpación clínica</b>					
No	11	(78.6)	3	(21.4)	0.378
Si	115	(89.2)	14	(10.8)	0.998
<b>Densidad mamográfica</b>					
No disponible	22	(88.0)	3	(12.0)	0.488
A	1	(100.0)	0	(0.0)	
B	29	(85.3)	5	(14.7)	
C	52	(92.9)	4	(7.1)	
D	22	(81.5)	5	(18.5)	
<b>TOTAL</b>	<b>126</b>	<b>(88.1)</b>	<b>17</b>	<b>(11.9)</b>	

Al comparar los resultados ecográficos con el seguimiento clínico a los 6 meses se observa que del total de mujeres con resección completa a los 6 meses (n=103) el 96.1% de las pacientes eran clínicamente asintomáticas, mientras que en un 3.9% persistía con sintomatología o palpación del nódulo a pesar la ausencia de residuo por ecografía.

Por otro lado, del total de pacientes con resección incompleta (n=40) el 67.5% era asintomática a pesar de tener lesión residual por ecografía, mientras que en el 32.5% de ellas persistía el síntoma o la palpación. La **Figura II-5** muestra la distribución de control clínico según resección completa o parcial por ecografía a los 6 meses

**Figura II- 5. Control clínico a los 6 meses según residuo ecográfico a los 6 meses.**



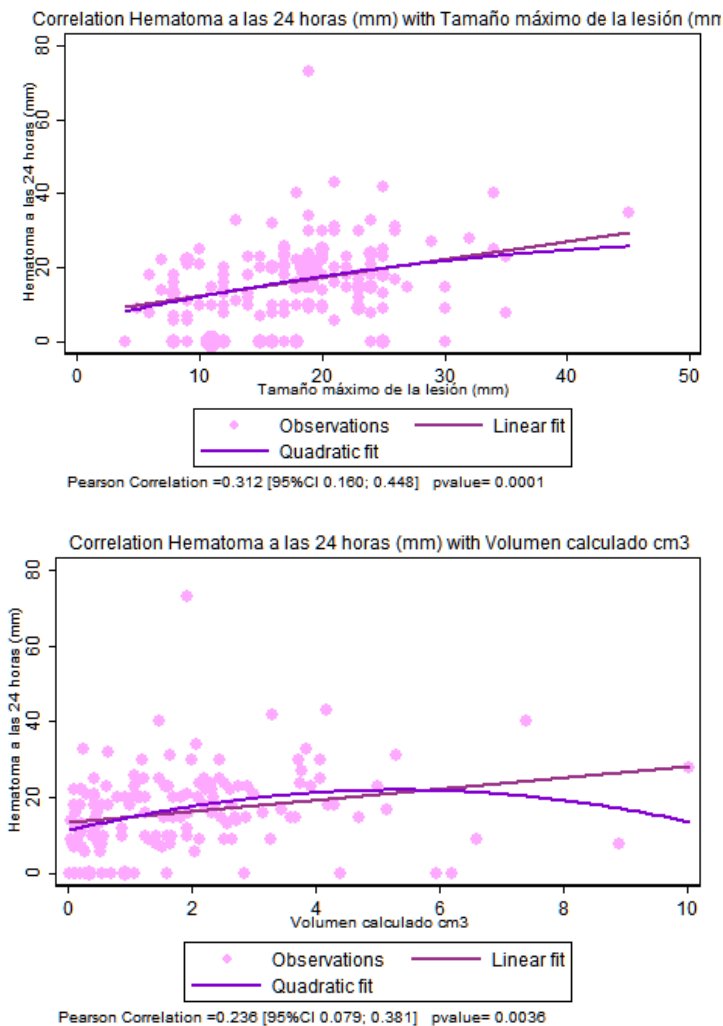
#### 5.4 Hematoma a las 24 horas

En la ecografía a las 24 horas la mayoría de pacientes 132 (85.5%) presentaba algún signo de hematoma post-biopsia en el lecho de exéresis, el cual fue en promedio de 19mm (DE 10.8mm). Sin embargo, solo 12 (7.9%) presentaron hematoma mayor de 3cm de diámetro y palpable clínicamente. El promedio del hematoma clínicamente significativo fue de 34mm con rango ente 31-73mm. Solo

una de estas pacientes requirió drenaje a las 24 horas, el cual corresponde al hematoma de mayor tamaño observado.

Se observó correlación lineal positiva débil entre el tamaño del hematoma post US-VAE y el tamaño del nódulo inicial ( $r = 0.312$ ). Igualmente se encontró correlación positiva débil con el volumen de la lesión en  $\text{cm}^3$  ( $r=0.236$ ). Es decir, a mayor tamaño y volumen de la lesión mayor es el tamaño del hematoma post US-VAE, aunque estadísticamente con correlación débil como se muestra en la **Figura II-6**.

**Figura II- 6. Estudio de correlación entre diámetro máximo / volumen del nódulo y hematoma a las 24 horas.**



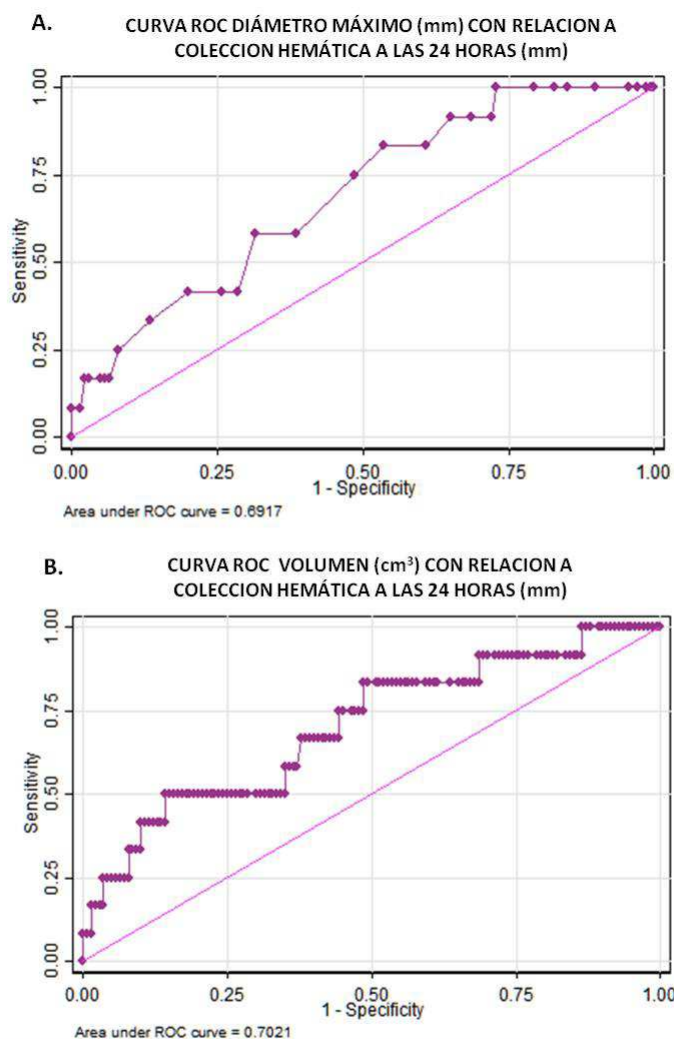
A las 24 horas las pacientes con hematomas clínicamente significativos tenían nódulos de mayor tamaño (23.4mm en promedio) en comparación con aquellas

sin hematoma clínicamente significativo (17.7mm en promedio) con un valor  $p=0.028$ . También se encontró asociación entre el volumen de la lesión inicial y desarrollo de hematoma siendo el nódulo promedio de  $4.95\text{cm}^3$  en las pacientes con hematoma palpable y de  $1.79\text{cm}^3$  en las pacientes sin hematoma significativo ( $p=0.020$ ).

Al analizar las diferencias en función de grupos de tamaño se observó hematoma clínicamente significativo en 2.0% de las lesiones <16mm, 9.1% de los nódulos entre 16-25mm y 21.4% en los mayores a 25mm ( $p=0.020$ ). Se encontró diferencia significativa en función de diámetro longitudinal y transversal. No se encontró asociación de hematoma con diámetro antero posterior, distancia a piel ni a pectoral. No se encontraron diferencias significativas con el resto de características radiológicas ni del procedimiento.

La curva ROC de hematoma post-VAE en función tamaño máximo de la lesión presenta un área bajo la curva (AUC) de 0.6917, con un punto de corte según Youden de 18.0mm (sensibilidad de 83.3% y especificidad de 46.4%). Las curvas ROC de volumen en  $\text{cm}^3$  tienen un AUC adecuada de 0.7021 con punto de corte en  $3.29\text{cm}^3$ . La **Figura II-7** muestra las curvas ROC para hematoma según tamaño y volumen. Ninguno de los otros diámetro evaluados alcanza a tener un AUC >0.7 dentro de parámetros aceptables como test diagnóstico.

Figura II- 7. Curvas ROC de tamaño y volumen para hematoma a las 24 horas



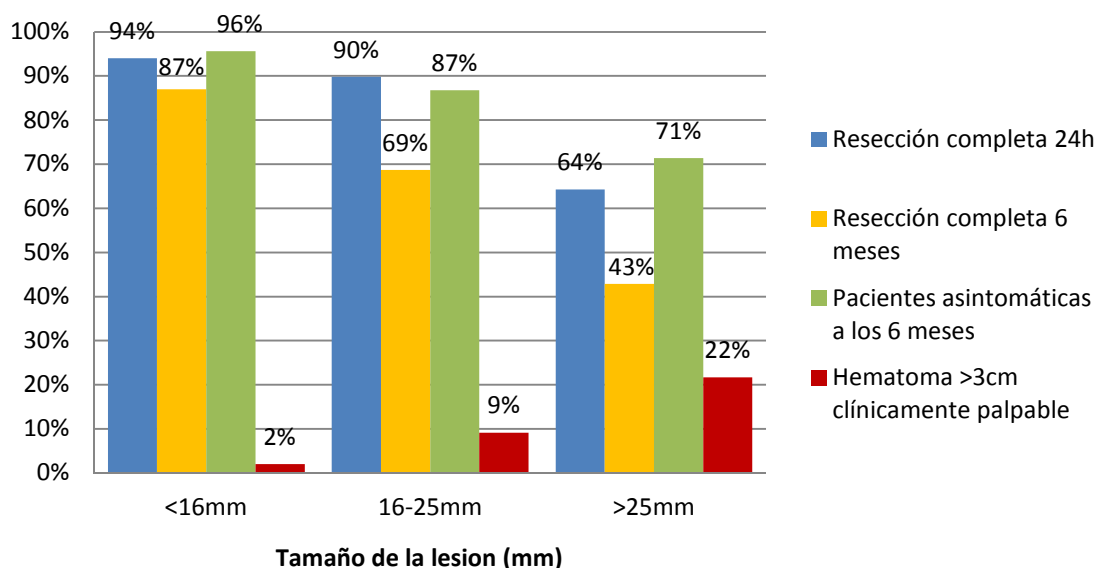
Medición por US (n=152)	ROCAREA	Sensibilidad según Youden	Especificidad según Youden	Punto corte según Youden	Mejor Punto corte AUC
A. Diámetro máximo (mm)	0.6917	83.3%	46.4%	18.0 mm	21.0 mm
B. Volumen (cm³)	0.7021	50.0%	85.7%	3.29 cm³	1.94 cm³

### 5.5 Efectividad y seguras de US-VAE según tamaño

Resumiendo los apartados anteriores se encuentra diferencias significativas en la resección completa a las 24 horas ( $p=0.007$ ), la resección completa a los 6 meses ( $p=0.003$ ), el control clínico de sintomatología ( $p=0.042$ ) y el hematoma clínicamente significativo ( $p=0.020$ ) entre los distintos grupos de tamaño <16mm, 16-25mm y >25mm.

En el grupo de lesiones <16mm se observó una resección completa a los 6 meses del 87% con 96% de control clínico y 2% de hematoma significativo. En los nódulos entre 16-25mm se alcanzó una resección completa a 6 meses del 69%, control clínico del 87% y hematoma del 9%. Finalmente, en las lesiones >25mm se obtuvo resección completa en 43%, control clínico en 71% y hematoma en 22%. La **figura II-8** muestra la comparación entre los distintos grupos de tamaño.

**Figura II- 8. Efectividad y seguridad de la exéresis percutánea según tamaño.**



Resección completa 24 horas n=152 (p=0.007), resección completa a los 6 meses n=143 (p=0.003), control clínico a los 6 meses n=143 (p=0.042) y hematoma >3cm palpable a las 24 horas n=152 (p=0.0203).

## 5.6 Otros resultados radiológicos

Cincuenta y tres pacientes (34.9%) tenían mamografía pre y post tratamiento. De estas, 17 (32%) pacientes tenían lesiones que no eran visibles por mamografía dada la densidad. Por lo tanto solo se realizó la comparación mamográfica en 36 (23.7%) de las lesiones tratadas, encontrando resolución completa mamográfica en 24 lesiones (66.7%) y parcial en 12 (33.3%).

Otro parámetro evaluado es la presencia de cicatriz en el lecho de exéresis, sin embargo en algunos casos es difícil diferenciar entre residuo ecográfico a los 6 meses y tejido fibrocicatricial, el cual se determina valorando la morfología y evolución ecográfica de la lesión. Según la valoración radiológica a los 6 meses



se observó cicatriz ecográfica en 24 de las lesiones tratadas (16.8%). Los **Anexos 1-3** muestran ejemplos de cambios mamográficos y ecográficos en casos de resección completa, resección parcial y cicatriz ecográfica a los 6 meses post US-VAE.

## 5.7 Curvas de Aprendizaje : CUSUM

Utilizando a los valores de  $\alpha$ ,  $\beta$ , fallo aceptable ( $p_0$ ) y fallo inaceptable ( $p_1$ ) establecidos en materiales y métodos se realizó el cálculo de casos necesarios para realizar el análisis. El número estimado de casos para valorar la resección al final de la exéresis y a los 6 meses fue 18 ( $p_0$ ) y 24 ( $p_1$ ) y para la aparición de hematoma de 26 y 35 casos.

De los 6 radiólogos que participaron en alguna de las US-VAE estudiadas, sólo 3 habían realizado más de 30 procedimientos: radiólogo 1 (56 exéresis), radiólogo 2 (35 exéresis), radiólogo 3 (32 exéresis), radiólogo 4 (16 exéresis), radiólogo 5 (9 exéresis) y radiólogo 6 (4 exéresis). Por tal motivo, solo se analizaron las gráficas CUSUM de los radiólogos 1, 2 y 3 que cumplían los casos necesarios calculados. Las gráficas de los radiólogos 4, 5 y 6 no son suficientes para inferir sobre resultados ni alcanzaron límites de decisión.

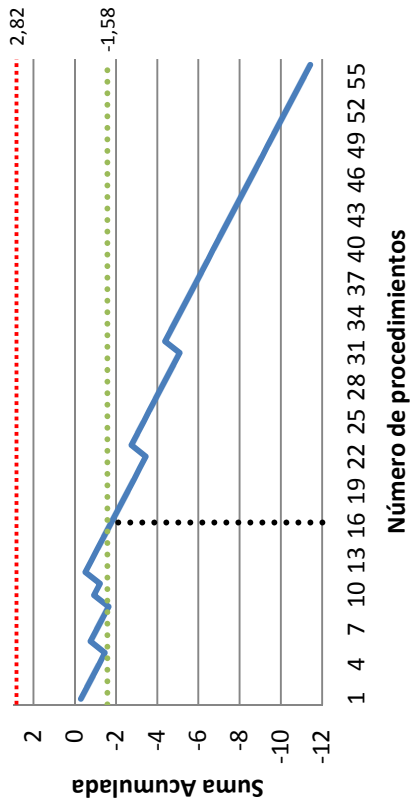
### Resección al final del procedimiento

Se realizó la suma acumulada de fallos y éxitos según el modelo CUSUM descrito. Se estableció el número de procedimiento en el cual cada radiólogo alcanzó el límite de decisión  $H_0$  y por lo tanto una proporción aceptable de resecciones completas del 80% de los procedimientos con error tipo I de 0.05 y error tipo 2 de 0.2.

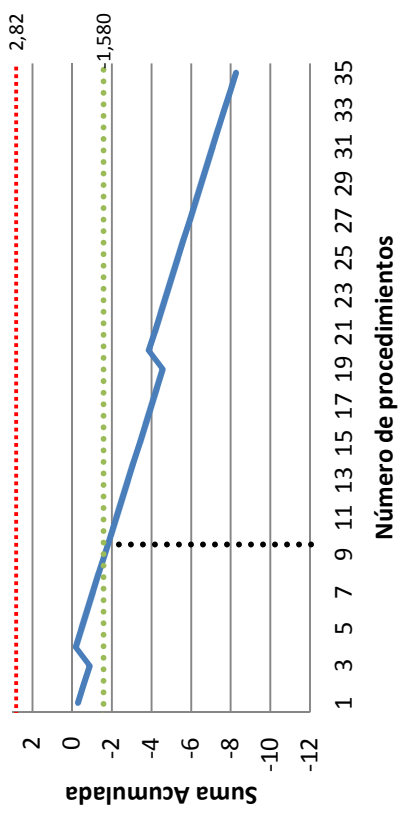
El radiólogo 1 alcanzó la proporción de resección completa aceptable al final de la US-VAE después de 16 exéresis, el radiólogo 2 necesitó 10 procedimientos y radiólogo 3 requirió 10 exéresis para lograr el objetivo propuesto.

Considerando los tres radiólogos evaluados, se requirieron en promedio de 12 US-VAE para alcanzar el dominio de la técnica con resección completa de la lesión al final de la exéresis al menos en 80% de los casos. Ninguno de los radiólogos sobrepasó el límite de decisión superior H1 o proporción de fallos/exéresis incompletas inaceptable. **Ver Figura II-9.**

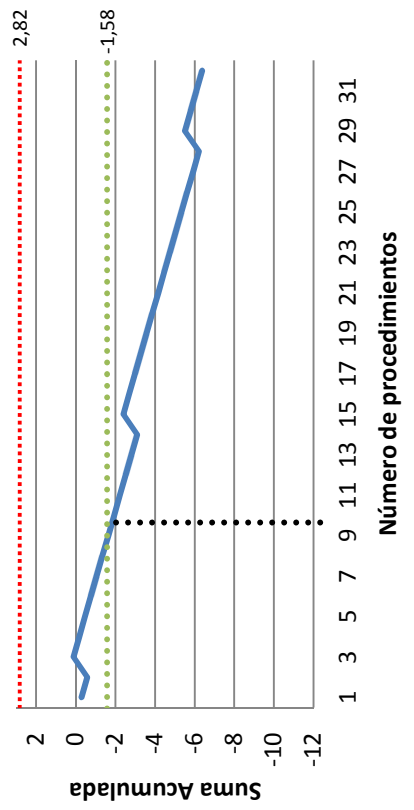
**A. CUSUM Resección completa al final de exéresis - Radiólogo 1**



**B. CUSUM Resección completa al final de exéresis - Radiólogo 2**



**C. CUSUM Resección completa al final de exéresis - Radiólogo 3**



**Figura II-9. Curvas de aprendizaje US-VAE: resección completa por ecografía al final del procedimiento según radiólogo.**

Tasa de resección completa esperable de 80% con un porcentaje de fallo inaceptable de 40%, calculado con un error tipo I ( $\alpha$ ) de 0.05 y error tipo 2 ( $\beta$ ) de 0.1

- \*\*\* Límite de decisión superior H1 = 2.82.
- \*\*\* Límite de decisión inferior H0 = -1.58.

■ Número de procedimiento en el cual sobrepasa H0 (porcentaje de éxito no difiere del porcentaje esperado para el procedimiento).

El radiólogo 1 necesitó 16 procedimientos, el radiólogo 2 necesitó 10 procedimientos y radiólogo 3 requirió 10 exéresis para lograr la tasa de resección completa esperable.

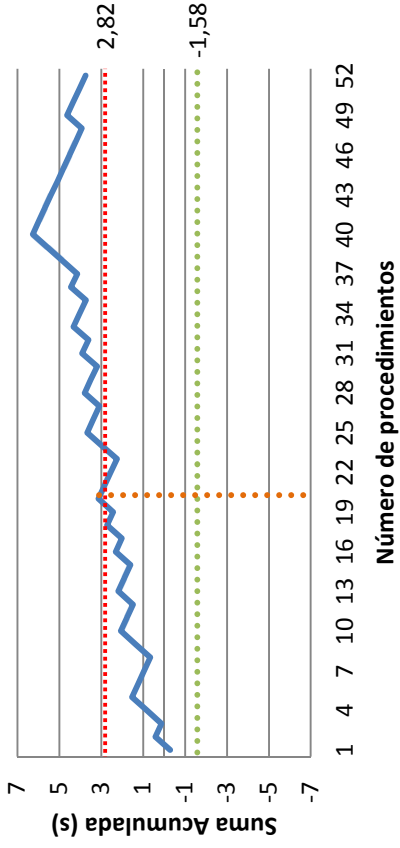
### Resección a los 6 meses de US-VAE

El radiólogo 1 no alcanzó a sobrepasar el límite de decisión H0 de fallo aceptable (<20%), a pesar de haber realizado más procedimientos. Por el contrario, superó el límite H1 en el procedimiento 21, lo cual indicaría una proporción inaceptable de fallo/resección incompleta mayor al 40% de las exéresis.

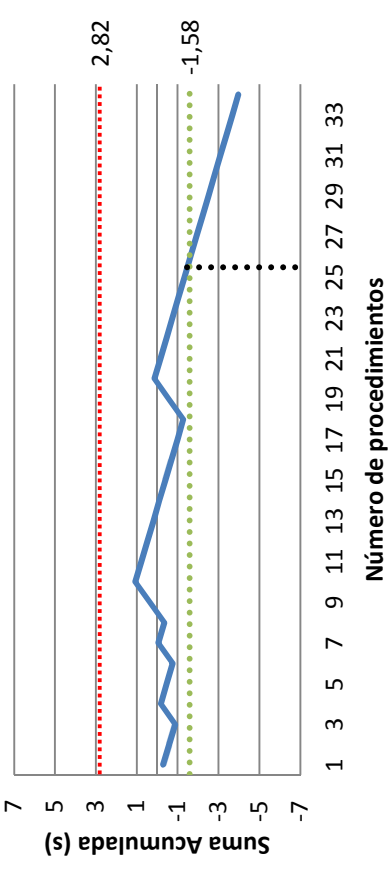
El radiólogo 2 se acercó a una proporción aceptable de fallo en el procedimiento 18, sin embargo cruzó el límite de decisión H0 en la exéresis 26 para establecer un dominio de la técnica con el nivel de confianza estadística definido. El radiólogo 3 logró tasa de resección completa aceptable en el procedimiento 9.

Después de sobrepasar el límite H0 tanto el radiólogo 2 como el radiólogo 3 mantuvieron una proporción de fallo aceptable que no difiere de lo esperable para el procedimiento (<20% de los casos), con una confianza estadística igual al error tipo I de 0.05 y error tipo 2 de 0.2. Con la información de estos dos radiólogos en promedio se requirió 17 exéresis para resección completa a los 6 meses. **Ver Figura II-10.**

**A. CUSUM Resección completa a los 6 meses - Radiólogo 1**



**B. CUSUM Resección completa a los 6 meses - Radiólogo 2**



**C. CUSUM Resección completa a los 6 meses - Radiólogo 3**

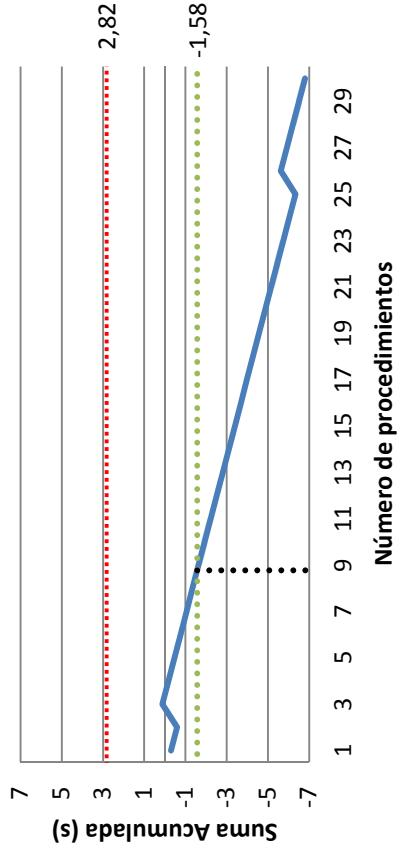


Figura II- 10. Curvas de aprendizaje US-VAE: resección completa por ecografía a los 6 meses según radiólogo.

Tasa de resección completa esperable de 80% con un porcentaje de fallo inaceptable de 40%, calculado con un error tipo I ( $\alpha$ ) de 0.05 y error tipo 2 ( $\beta$ ) de 0.2

\*\*\* Límite de decisión superior H1 = 2.82.

\*\*\* Límite de decisión inferior H0 = -1.58.

■ ■ ■ Número de procedimiento en el cual sobrepasa H0 (porcentaje de fallo no difiere del porcentaje esperable).

■ ■ ■ Número de procedimiento en el cual sobrepasa H1 (porcentaje de fallo difiere del porcentaje de fallo esperable).

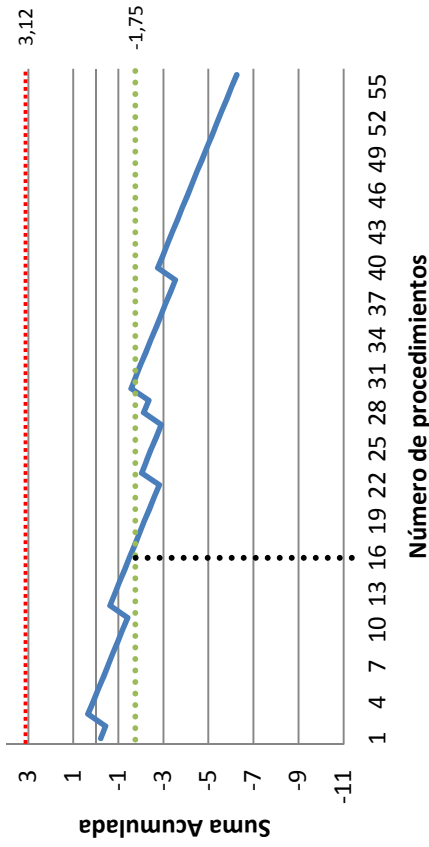
El radiólogo 1 sobrepasa el límite de decisión superior H1 en procedimiento 21. Radiólogo 2 necesitó 26 procedimientos y el radiólogo 2 necesitó 9 exéresis para sobrepasar H0 y lograr la tasa de éxito esperada para la US-VAE.

## Hematoma a las 24 horas post US-VAE

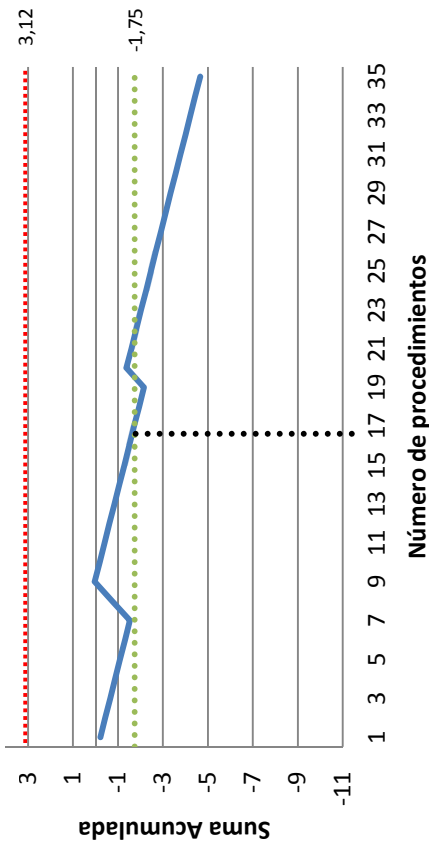
Todos los radiólogos superaron el límite inferior H0, donde la tasa de fallos no difiere de la aceptable para el procedimiento (hematoma post VAE >30mm en menos del 15% de las exéresis). El radiólogo 1 necesitó 16 procedimientos, el radiólogo 2 necesitó 17 procedimientos y radiólogo 3 requirió 9 exéresis para lograr una proporción de hematomas aceptable inferior al 15% con error tipo I de 0.05 y error tipo 2 de 0.2.

En promedio los radiólogos evaluados requirieron 14 procedimientos para alcanzar una proporción de hematoma clínicamente significativo aceptable en la US-VAE. Ninguno de los radiólogos sobrepasó el límite de decisión superior H1 de proporción de fallos inaceptable. Ver **Figura II-11**.

A. CUSUM Hematoma a las 24 horas - Radiólogo 1



B. CUSUM Hematoma a las 24 horas - Radiólogo 2



C. CUSUM Hematoma a las 24 horas - Radiólogo 3

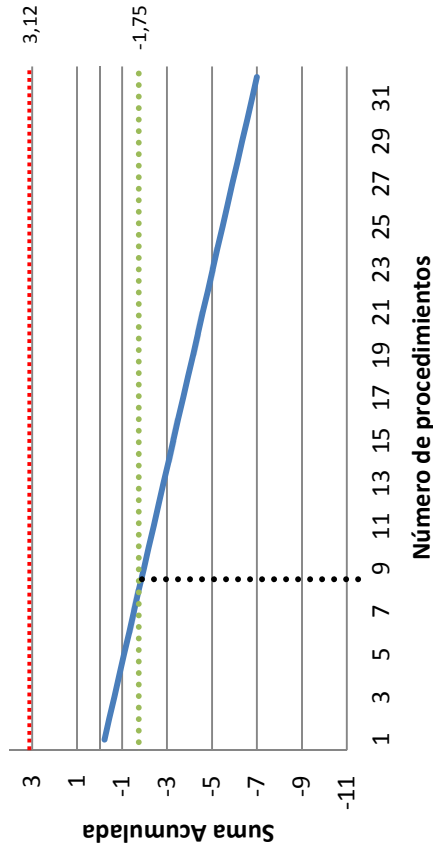


Figura II- 11. Curvas de aprendizaje US-VAE: hematoma >30mm como complicación en ecografía a las 24 horas según radiólogo.

Tasa de hematoma esperable <15% con un porcentaje de fallo inaceptable de 30% de los procedimientos, calculado con un error tipo I ( $\alpha$ ) de 0.05 y error tipo 2 ( $\beta$ ) de 0.2

- \*\*\* Límite de decisión superior  $H1 = 3.12$ .
- \*\*\* Límite de decisión inferior  $H0 = -1.75$ .

- ■ ■ Número de procedimiento en el cual sobrepasa  $H0$  (porcentaje de fallo no difiere del porcentaje esperado para el procedimiento).

El radiólogo 1 necesitó 16 procedimientos, el radiólogo 2 necesitó 17 procedimientos y radiólogo 3 requirió 9 exéresis.

### Diferencias en características del nódulo y del procedimiento entre radiólogos.

No se encontraron diferencias en las curvas de aprendizaje de resección completa al final de la exéresis entre los radiólogos, sin embargo se observó una diferencia significativa de las curvas CUSUM de resección completa a los 6 meses. Por tal motivo, se analizó individualmente cada radiólogo encontrando diferencias estadísticamente significativas en la resección completa ( $p=0.004$ ) y el control clínico a los 6 meses ( $p=0.019$ ) entre radiólogos.

La confirmación de diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses entre radiólogos, confirma la utilidad y validez del modelo CUSUM para hacer una valoración evolutiva de la adquisición de habilidades y seguimiento del desempeño en los procedimientos.

A pesar de que los tres radiólogos tenían curvas de tiempo dentro de parámetros aceptables se observó una diferencia significativa en el tiempo de BAV por procedimiento, en la cual el radiólogo 1 realizó la exéresis en menor tiempo (12.6min) que el radiólogo 2 (16.4min) y el radiólogo 3 (19.5 min) con un valor  $p<0.001$ . También la distancia a pectoral mostró diferencias significativas siendo las lesiones de los radiólogos 2 y 3 más cercanas a pectoral  $p=0.0103$ .

No se encontraron diferencias significativas de tamaño de la lesión, volumen ni distancia a piel entre radiólogos. Tampoco se observaron diferencias significativas en el número de cilindros de biopsia obtenidos en promedio por exéresis ni en el tamaño del hematoma post-VAE. La **Tabla II-7** muestra las características más relevantes de las lesiones y del procedimiento según radiólogo.



Tabla II- 7. Características más relevantes de las lesiones y del procedimiento en función del radiólogo.

Variable – Promedio	Radiólogo 1 (n=55)	Radiólogo 2 (n=35)	Radiólogo 3 (n=32)	p-value
Tamaño nódulo (mm)	17.8	19.1	17.3	0.576
Volumen del nódulo (cm <sup>3</sup> )	1.73	2.71	1.67	0.407
Distancia a piel (mm)	5.6	4.3	5.9	0.111
Distancia a pectoral (mm)	7.2	5.3	4.6	<b>0.010</b>
Cilindros de biopsia BAV	25.0	25.0	23.0	0.911
Tiempo de BAV (min)	12.6	16.4	19.5	<b>&lt;0.001</b>
Hematoma post VAE (mm)	17.6	15.1	16.3	0.546
Resección Completa 24 horas	87.5%	88.6%	93.8%	0.699
Resección completa 6 meses*	60.8%	79.4%	93.3%	<b>0.004</b>
Paciente asintomática y lesión no palpable a 6 meses*	80.4%	88.2%	100%	<b>0.019</b>

## 5.8 Costo de exéresis de lesiones benignas

Todos los procedimientos de exéresis percutánea fueron realizados en el Hospital Vall d'Hebron por lo que se determinaron los costos utilizando el catálogo de precios de suministros del Hospital y los precios públicos establecidos por el Institut Català de Salut. Entre el 1 de marzo 2012 y el 26 de febrero 2016 (4 años) se realizaron 152 procedimientos de exéresis percutánea US-VAE, todos ellos realizados con el Sistema de Biopsia por Aspiración-Vacío SenoRx Encor® (CR Bard, Murray Hill, NJ - USA). No se consideró la utilización del equipo para otro tipo de biopsias por estereotaxia ni por resonancia magnética. El costo de amortización del equipo de SenoRx Encor en nuestro Hospital está incluido en el precio de material fungible (aguja de BAV, cesta colectora, alargaderas y cubo colector).

El costo aproximado del tratamiento percutáneo informado a la paciente por el Hospital es aproximadamente de 1.332,00€ por procedimiento, el cual incluye actos médicos, la utilización de ecografía, procedimientos terapéuticos, medicación y material necesario para la exéresis percutánea y control post procedimiento con cirujano. **Ver anexo 4.** Por lo tanto el costo total de los 152 procedimientos fue aproximadamente 202.464,00€.

Según el Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya Num 623 del 26.03.2013 en el que se aprueban los precios públicos del ICS, el costo total del *“Biòpsia i excisió local mama sense malignitat”* en un hospital del nivel de atención especializada grupo 4 como el Hospital Vall d`Hebron es de 2,777.30€. Según este mismo informe el valor incluye todos los actos médicos, las pruebas diagnósticas, las exploraciones complementarias, procedimientos terapéuticos, medicación y material necesario. Si se hubiese realizado tratamiento quirúrgico en vez de las 152 intervenciones percutáneas el costo total aproximado de las exéresis quirúrgicas hubiese sido de 422.149,6€.

Por lo tanto, según los precios informados por el hospital para exéresis percutánea y por el ICS para escisión local benigna de mama las exéresis percutáneas US-VAE realizadas en el presente estudio representarían un ahorro de 219.685,60€ al sistema de salud en tratamiento de lesiones benignas en el periodo de 4 años. Sin embargo, se debe recordar que en este cálculo aproximado no se consideraron los costos indirectos ni los costos intangibles de ninguna de las dos técnicas.

## 6. DISCUSION

La US-VAE es una alternativa terapéutica mínimamente invasiva reconocida en patología mamaria benigna <sup>77-79</sup>, sin embargo son pocos los centros que ofrecen este tipo de intervención debido a limitada disponibilidad del equipo de BAV, falta del entrenamiento de radiólogos, así como desconocimiento de la técnica por parte de cirujanos y ginecólogos dedicados a patología mamaria <sup>105</sup>.

Nuestro estudio con 152 procedimientos consiguió la resección completa al final de la exéresis en 93.3% de los casos con un 7.9% de hematomas clínicamente significativos a las 24 horas, con uno solo que requirió drenaje. De forma general a los 6 meses post-VAE obtenemos una resección ecográfica completa en el 72%, y resolución de la indicación clínica y de la palpación de la lesión en el 88.1% de los casos.

Este estudio muestra también que la efectividad de la US-VAE a los 6 meses, el control clínico y el desarrollo de hematoma varían significativa e inversamente proporcional en función del tamaño y volumen de la lesión. En las lesiones menores de 16mm se alcanza resección completa a los 6 meses en el 87% de los casos y un adecuado control clínico en 96%, pero en las lesiones mayores de 25mm es del 43% y 81% respectivamente. El punto de corte de tamaño de la lesión inicial para predecir presencia de residuo ecográfico a los 6 meses es aproximadamente 20mm o 2.6cm<sup>3</sup> sin embargo las curvas ROC no alcanzan parámetros aceptables como test diagnóstico.

Adicionalmente, proponemos la técnica CUSUM para valorar las curvas de aprendizaje de la US-VAE. El objetivo es desarrollar un método de control de calidad del procedimiento útil para realizar seguimiento de efectividad y seguridad en las exéresis, con unos criterios de calidad pre-establecidos. Para lograr la habilidad de una resección completa inicial en más del 80% de los procedimientos es necesaria la exéresis de 12 lesiones. Sin embargo, se requirieron en promedio 17 exéresis para asegurar la capacidad de resección completa a los 6 meses en más del 80% de los procedimientos. El método

CUSUM permite identificar variaciones de efectividad del radiólogo y entre radiólogos, lo cual podría ser utilizado como método de seguimiento del aprendizaje y control de calidad de esta alternativa terapéutica.

## 6.1 Efectividad

Se puede entender efectividad desde el punto de vista radiológico como la proporción de lesiones con resección completa o la ausencia de lesión residual ecográfica después de la US-VAE. Sin embargo, también se puede hacer referencia a la efectividad clínica como la resolución de la sintomatología o la palpación de la lesión.. La mayoría de estudios publicados hacen referencia a la efectividad radiológica por ecografía.

En la literatura científica se reportan resultados variados de efectividad radiológica de la US-VAE. En la mayoría se describe exclusivamente resultados de resección inmediatamente al final de la exéresis con escasos trabajos en los que se realiza un adecuado seguimiento radiológico a más de 6 meses. Se describen tasas de resección completa al final de la exéresis percutánea entre 70-100% <sup>74,81–83,85,88,101,106–109</sup>, lo cual se corresponde con nuestros hallazgos de efectividad general en 93.3% de las lesiones. Algunas de las series que reportan resultados de efectividad mayor corresponden a trabajos con lesiones de menor tamaño promedio, sin biopsia previa sistemática y con considerable proporción de lesiones de naturaleza quística en el reporte final de anatomía patológica <sup>79,85,110</sup>.

La ecografía realizada a  $\geq 6$  meses post US-VAE permite valorar mejor la verdadera proporción de resecciones completas y por lo tanto determinar la efectividad del tratamiento, sin embargo la información de lesión residual con seguimiento ecográfico a medio y largo es muy heterogénea entre los estudios con tasas de resección completa a 6-12meses entre 38-100% <sup>55,79,83–88,107–109,111</sup>. Nuestra efectividad a los 6 meses del 72% y se correlaciona con la mayoría de las publicaciones. Es importante destacar que el seguimiento de pacientes a los 6 meses fue alto (94%), ya que en la mayoría de series el seguimiento es menor. Por ejemplo estudios como el de Luo *et al.* <sup>90</sup> reportan

efectividad del 99% pero con un seguimiento solo del 34% de los procedimientos. Adicionalmente el 60% de las lesiones tratadas correspondieron a cambios fibroquísticos, que son lesiones más fácilmente reseñables dado que no son nódulos sólidos definidos.

El tamaño promedio de las lesiones tratadas condiciona la proporción de resecciones completas en los diferentes estudios. En nuestro trabajo el tamaño promedio de 18.2mm es mayor que en la mayoría publicaciones con tamaños de 10mm<sup>79</sup>, de 12mm<sup>98</sup>, de 14.7mm<sup>84</sup> y de 15.8mm<sup>88</sup>. Nuestro tamaño promedio es equiparable al trabajo de Kim *et al.*<sup>88</sup> quienes utilizaron un sistema Mammotome<sup>®</sup> con lesiones promedio de 19mm, en las que se requirieron 23 cilindros de biopsia con aguja 11G logrando 61% de resección completa a los 6 meses. En nuestro caso con un promedio de 25 cilindros de biopsia por exéresis, hubo mayor proporción de resecciones completas a los 6 meses.

Los resultados en nuestra población, tipo de lesión y sistema de VAE utilizado probablemente son más comparables con los reportados por Wang *et al.*<sup>87</sup>, quienes utilizando el mismo sistema EnCor<sup>®</sup>. Trataron 79 nódulos en 59 pacientes con edad promedio de 39 años, tamaño promedio de la lesión de 17mm y que correspondían en un 84% a fibroadenomas. Los autores describen la resección completa en el 93% de los casos durante el seguimiento a largo plazo, mayor que en nuestra serie. Una diferencia con este estudio es la utilización de agujas con calibre 7G en el 44% de los casos, particularmente en las lesiones de mayor tamaño (22mm en promedio vs 12mm con agujas 10G). Actualmente en la mayoría de estudios se utilizan agujas de calibres en 7-8G para lesiones mayores de 2cm, sin embargo no se describen diferencias estadísticamente significativas de resección completa en comparación con agujas de 10-11G, pero probablemente no son comparables al utilizarlas para lesiones de distintos tamaños.

La valoración de la efectividad clínica es escasa en la literatura, limitada principalmente a describir la palpación inicial del nódulo, que en las distintas series varía entre 13.8-88%<sup>83,84,87-89,110</sup>. Es importante destacar que gran parte de los trabajos realizan US-VAE con intención diagnóstico/terapéutica en

lesiones sin biopsia previa y en lesiones no palpables tal como evidencia el meta-análisis de Ding *et al.*<sup>91</sup>, por lo que en ellos la indicación clínica principal es el diagnóstico independientemente del síntoma clínico. Esta situación explica el uso de VAE en nódulos de pequeño tamaño menores de 1 cm que con mayor probabilidad son clínicamente asintomáticos y no palpables, así como en lesiones con resultado final de cambios fibroquísticos. En ambos casos la indicación de la exéresis sería discutible. En nuestro caso las pacientes referían algún tipo de síntoma, como lesiones palpables por la paciente en el 69.1% y en el 89.5% palpables por el cirujano de mama, lo cual es mayor que en la mayoría de trabajos publicados. En nuestro caso todas las lesiones habían sido diagnosticadas previamente como benignas, en el 93% mediante biopsia y las restantes con control radiológico previo, por lo que el procedimiento era terapéutico.

Después de la palpación, la indicación más importante para las pacientes fue ansiedad a pesar de tener un resultado histológico previo de benignidad.. En la literatura no se reportan datos sobre esta indicación. En relación al dolor, el 24.3% de las pacientes refería dolor en asociado al nódulo y el 28.3% refería n aumento de tamaño, similar a lo publicado 32-39% y 36% respectivamente<sup>83,87</sup>.

La efectividad clínica en este estudio a los 6 meses fue del 88.1% , con la resolución de la sintomatología de la paciente y de la palpación del nódulo por parte del cirujano. En la literatura se reporta resolución de la palpación y alivio de los síntomas relacionados en 92-98% de los casos<sup>86,88</sup>.

Prácticamente todos los estudios reportan una efectividad ecográfica y clínica global incluyendo todas las lesiones tratadas, pero sin discriminarlas según categorías de tamaño. En este estudio encontramos diferencias significativas de resección completa y control clínico entre grupos de tamaño, por lo que consideramos importante evaluar el desempeño de la US-VAE discriminado en función de grupos tamaño de las lesiones. De esta manera se evidencia mejor el beneficio y limitaciones de la técnica.

Algunos autores describen tasas de resección completa con US-VAE en lesiones menores a 15mm entre 94-97%<sup>81-83</sup>. Nuestra efectividad radiológica y clínica a 6 meses en este grupo de lesiones es de 87% y 96% respectivamente. No hay estudios que reporten los resultados en las lesiones entre 16 – 25 mm para hacer comparación con nuestra serie.

Al analizar el tamaño, en nódulos mayores de 25mm la efectividad de la US-VAE con aguja 10G disminuye considerablemente con una resección completa en el 43% y una efectividad clínica en el 71%. Yom *et al.*<sup>79</sup>, concluyen que la proporción de lesiones residuales tiende a aumentar en caso de lesiones mayores de 2cm pero no analizan específicamente este tamaño de lesiones ni reportan tasas de efectividad con la VAE. Nuestros resultados muestran que hasta el 67.5% de las pacientes con algún tipo de residuo ecográfico son completamente asintomáticas a los 6 meses a pesar de tener resección incompleta (figura 5). Por lo tanto, en las lesiones benignas de mayor tamaño es importante determinar la indicación clínica del tratamiento percutáneo pues a pesar de estar asociadas a mayor residuo ecográfico puede ser una alternativa de tratamiento para control de síntomas como palpación, dolor o ansiedad en lesiones benignas o múltiples.

## 6.2 Seguridad

Se observó complicaciones durante el procedimiento que condicionaron suspender la exéresis en 11 casos (7.2%). La presencia de sangrado persistente y no controlable mediante la aguja de VAB se presentó en 3 procedimientos. Park *et al.*<sup>105</sup> reportan sangrado durante el procedimiento en 6 casos entre 54 lesiones tratadas y Yao *et al.*<sup>98</sup> en el 5% de los casos. Adicionalmente, se observó invaginación de la piel con riesgo de lesión cutánea en 3 casos, principalmente lesiones de mayor tamaño en fase final de la exéresis, pero sólo se presentó una lesión cutánea, complicación descrita hasta en el 0.7% de los casos<sup>98</sup>

Sólo observamos un caso de síncope vaso-vagal que también ha sido descrito en otros estudios hasta en el 1.9%<sup>98,105</sup>. Es difícil predecir este tipo de

complicación y el nivel de ansiedad de las pacientes durante la prueba, por lo que es recomendable crear un ambiente tranquilo, explicar previamente el procedimiento a la paciente y en lo posible evitar que la paciente centralice su atención sobre la aguja de VAB dado que por su tamaño puede angustiar a muchas de ellas.

El dolor durante el procedimiento fue leve en 91% de los casos y moderado/severo en 9%, lo cual es similar a otros trabajos que reportan dolor en 5.2%-10.1% de los procedimientos<sup>87</sup>. Grady *et al.*<sup>111</sup> suspendieron la exéresis en 2 oportunidades por dolor intenso de la paciente. Algunos autores reportan dolor mayor a 3 en escala de 10 en 27% de los procedimientos<sup>101</sup>. En pacientes que refirieron dolor se realizó nueva infiltración anestésica. El sistema EnCor<sup>®</sup> facilita la administración de la anestesia a nivel de la lesión por la misma aguja sin retirarla de su localización.

La principal complicación a las 24 horas fue hematoma significativo en 7.9% de las exéresis, similar a lo publicado. Otros estudios publican tasas de hematomas, definido como cualquier tamaño de colección hemática post-procedimiento, en el 49% de los casos<sup>105</sup>. Otros trabajos reportan aparición de hematoma significativo entre el 7.4%-9.4%<sup>83,85,93,98</sup>, pero no se menciona claramente la definición de hematoma.. Jiang *et al.*<sup>112</sup> consideran hematoma leve si es menor de 15mm o 20ml, moderado entre 15-30mm o 20-40ml y severo si es mayor a 30mm o 40ml, encontrando aparición de hematoma moderado/severo en el 6.9% de los casos.

Se ha propuesto que los hematomas son producidos por una compresión y fijación insuficiente post-biopsia, siendo necesaria compresión del lecho de exéresis durante 10-15 minutos<sup>93</sup>. Esto refuerza la importancia que tiene el correcto entrenamiento del personal técnico que participa en la US-VAE- Ko *et al.*<sup>108</sup> encuentran más hematoma en lesiones próximas a pezón y al realizar múltiples resecciones en un mismo tiempo, pero no encuentran diferencias en función del tamaño de la lesión inicial, lo cual difiere de nuestros hallazgos, donde la presencia de hematoma está directamente relacionada con el aumento de tamaño y el volumen de la lesión,



En este estudio no se han producido infecciones del sitio de entrada de la aguja de VAE aunque esta complicación se describe entre el 0-0.1% de los casos<sup>99</sup>.

### 6.3 Determinantes de resección completa

Nuestros resultados confirman que el tamaño y el volumen del nódulo son variables predictoras independientes de resección completa inicial y a los 6 meses post-VAE, con mayor proporción de lesiones residuales por ecografía en los nódulos de mayor tamaño como está descrito en la literatura<sup>88,113,114</sup> y en particular para fibroadenomas<sup>111</sup>. Kim *et al.*<sup>88</sup> reportan que el tamaño inicial es la única variable que se correlaciona con recurrencia de la lesión de forma significativa.

También se encontró que existe diferencia significativa de resección completa en función del diámetro longitudinal, transversal y antero posterior de la lesión. Kim *et al.* encuentran disminución del volumen promedio de las lesiones en aproximadamente 89.8% de la lesión inicial<sup>88</sup>.

El punto de corte de tamaño de la lesión inicial capaz de predecir presencia de residuo ecográfico a los 6 meses es aproximadamente 20mm y el punto de corte de volumen es aproximadamente 2.6cm<sup>3</sup>, estos valores pueden utilizarse como un indicador útil a la hora de seleccionar casos como posibles candidatos a exéresis percutánea. Ambos parámetros tienen baja sensibilidad aunque destaca que el volumen tiene una especificidad mayor y útil en nuestro contexto, permitiendo inferir que por debajo de un volumen de 2.6cm<sup>3</sup> no tendremos lesión residual ecográfica con una probabilidad del 84.5%. No se han encontrado otros estudios que valoren puntos de corte específicos con sensibilidad ni especificidad para predecir lesión residual o resección completa en US-VAE ni en otros tipos de tratamiento percutáneo de lesiones benignas en mama.

En cuanto a la diferencia encontrada en el número de cilindros de BAV y en el tiempo del procedimiento se demostró dependiente del tamaño de la lesión.

#### 6.4 Aprendizaje y control de calidad

Actualmente en la era de las técnicas mínimamente invasivas es fundamental que el radiólogo y el cirujano adquieran destreza y desarrollen habilidades suficientes para demostrar el dominio de cada técnica utilizada<sup>115</sup>. Adicionalmente, cada vez es más importante en las técnicas intervencionistas y quirúrgicas reflejar el desempeño y calidad de la atención al paciente, lo cual implica una evaluación continua de la calidad y tipo de resultado de los procedimientos realizados<sup>116</sup>. Para alcanzar el desempeño adecuado de un procedimiento dentro de unos parámetros estándar de efectividad y seguridad se requiere un tiempo de entrenamiento y desarrollo de habilidades.

Actualmente no existe un método establecido para medir y determinar cuándo un radiólogo/cirujano alcanza suficiencia en la realización de la US-VAE ni un método de seguimiento estandarizado. Tampoco existen criterios establecidos de efectividad y seguridad de la exéresis dentro de los cuales se pueda medir la calidad de la atención que se da a las pacientes.

Solo existe un estudio publicado que evalúa el aprendizaje de la US-VAE en nódulos con indicación diagnóstico-terapéutica, en el cual se utiliza el método de media móvil o “moving average curves (MAC)”<sup>105</sup>. Sin embargo en este estudio el aprendizaje de la técnica no se mide en términos de resección completa o efectividad, sino en términos técnicos con valoración del tiempo necesario para la exéresis y del correcto posicionamiento de la aguja de VAB respecto a la lesión. Según estos autores, 20 pacientes con 28 lesiones marcan el punto de superación del periodo de aprendizaje, Consideramos que el correcto posicionamiento inicial de la aguja no garantiza resecciones exitosas. Además, en este trabajo se estiman curvas que alcanzan una fase de meseta después de 20 procedimientos consecutivos con una diferencia significativa de tiempo de la exéresis que inicialmente es de 40 minutos y baja a 19.7 minutos. Tal como nosotros demostramos al comparar curvas de nuestros radiólogos el

tiempo es un factor importante en el resultado final y realizar la exéresis más rápido se asocia a mayor número de lesiones residuales a largo plazo. El tamaño promedio de las lesiones en el estudio de Park <sup>105</sup> fue de 9.5mm de diámetro y el análisis corresponde a la experiencia de una sola persona.

Michalopoulos *et al.* <sup>115</sup> respecto a la curva de aprendizaje de sus fellows en imagen mamaria utilizando el sistema BLES con intención diagnóstico-terapéutica, consideran que son suficientes 5 procedimientos para saber la técnica, sin embargo no mencionan porcentajes de éxito, resecciones completas ni seguimiento. Algunos autores reportan que son necesarios entre 5 y 15 procedimientos de VAB para lograr un adecuado aprendizaje de la técnica, pero con fines diagnósticos <sup>117</sup>. Otros mencionan la necesidad de un programa formativo en el que se alcanza dominio de las técnicas intervencionistas en mama incluyendo escisión percutánea a partir de las 12 semanas de entrenamiento <sup>118</sup>, pero no se establece un criterio estándar de evaluación ni seguimiento de resultados limitándose exclusivamente a la capacidad de realizar/finalizar un procedimiento.

EL método CUSUM permite monitorizar un proceso identificando momentos y tendencias de desempeño adecuada o inadecuada dentro de unos parámetros previamente establecidos. Adicionalmente al realizar un seguimiento de la tendencia del proceso es posible reevaluarlo y corregirlo para garantizar su normal desarrollo <sup>119-121</sup>.

El objetivo final de US-VAE es la resección completa del nódulo mamario benigno, controlando los síntomas clínicos asociados. Nuestro estudio es el primero en implementar el método CUSUM para determinar la curva de aprendizaje de la US-VAE, midiendo su efectividad como proporción de lesiones con resección completa y su seguridad como proporción de hematomas clínicamente significativos post-exéresis.

Determinamos que un radiólogo ha adquirido habilidad y destreza en la técnica si es capaz de demostrar resección completa en más del 80% de los procedimientos (un valor incluso mayor al resultado global a 6 meses en

nuestro estudio). Adicionalmente se estableció que en términos formativos el radiólogo realiza la US-VAE de forma segura si se produce hematoma clínicamente significativo en menos del 15% de las exéresis, lo cual es acorde con la proporción de hematomas reportados en la literatura.

Nuestros resultados muestran que el modelo CUSUM es una herramienta sensible para identificar cuándo un radiólogo sobrepasa los niveles de desempeño esperados en la realización de la US-VAE. El análisis CUSUM de resección a los 6 meses muestra que en realidad es necesario un mayor número de procedimientos para lograr niveles óptimos de efectividad.

Lo importante de esta valoración es identificar posibles factores que pueden estar influenciando el resultado final o el cambio de tendencia de la curva. No se encontraron diferencias de tamaño, volumen, cilindros de biopsia o distancias a piel significativas entre radiólogos. La mayor distancia a pectoral no explica las diferencias pero la utilización de menor tiempo de BAV por exéresis en el radiólogo 1 sería un factor a tener en cuenta.

Con los resultados obtenidos se pudiera haber considerado una intervención en el procedimiento 20 del radiólogo 1, tratando de identificar posibles causas de mayor proporción de resecciones parciales. También hubiera sido posible valorar la tendencia previa a su paso por el punto crítico pues como muestra la gráfica esa misma tendencia persiste en el resto de exéresis realizadas. De esta manera, se hubiera podido corregir factores que afectan el desempeño individual y general de la US-VAE.

Nuestras gráficas y los parámetros de calidad seleccionados logran discriminar el desempeño y la tendencia de resultados en la US-VAE de forma individual, logrando predecir momentos críticos que requieren intervención, lo cual es fundamental para promover su correcto aprendizaje. La valoración del aprendizaje y rendimiento de la US-VAE no puede limitarse a la capacidad técnica de realizar la exéresis percutánea con resultados inmediatos en unos pocos casos iniciales, sino debe incluir un seguimiento e intervención oportuna considerando múltiples factores que pueden influenciar la calidad de la atención que se da a las pacientes.

## 6.5 Costo

La determinación de costos no es un objetivo principal de nuestro estudio y corresponde a un análisis económico más profundo, sin embargo es importante tener una idea comparativa del costo la US-VAE como alternativa terapéutica, siendo muy escasos los estudios publicados que mencionan costo de procedimientos en patología mamaria benigna.

El costo directo por escisión quirúrgica benigna que paga el ICS al Hospital Vall d'Hebron son mayores que los reportados por otros estudios. Pistolese *et al.*<sup>71</sup> calcula el costo de BAV con guía ecográfica en 549,20€ y de biopsia quirúrgica con ecografía intraoperatoria en 1.143,83€. Alonso-Bartolomé *et al.*<sup>103</sup> estiman el costo US-VAE en 364€ y de resección quirúrgica en 2.031€. La diferencia de precio puede ser debida a que en el precio del ICS se incluyen otros costos relacionados adicionales y no solo material fungible, personal, sala ni equipos. Tal como se indica en el Diario de la Generalitat de Catalunya el precio utilizado en nuestro estudio corresponde al valor estimado que paga el ICS incluyendo “todos los actos médicos, las pruebas diagnósticas, las exploraciones complementarias, procedimientos terapéuticos, medicación y material necesario”.

Alonso Bartolomé *et al.* en 102 exéresis calculan un ahorro total de 136.402,84€ respecto a biopsia quirúrgica. En nuestro estudio el costo total las 152 US-VAE sería de 202.464,00€, el cual hubiese sido de 422.149,60€ en el periodo de 4 años de este estudio si se hubieran realizado las exéresis por vía quirúrgica, por lo que el ahorro al sistema es de 219.685,60€. A pesar de esto, este valor no incluiría los costos indirectos ni intangibles ni derivados como por ejemplo el resultado cosmético, la disminución de ansiedad de la paciente, el tiempo de lista de espera, riesgo de complicación quirúrgica/anestesia, ni la disponibilidad de salas de cirugía para otro tipo de intervenciones.

Es importante recordar que la exéresis quirúrgica tiene un 100% de resecciones completas correlacionadas con la anatomía patológica. La US-VAE tiene menor proporción de resección completa, pero a pesar de esto los residuos corresponderían a lesiones benignas confirmadas sin riesgo de malignidad y que inicialmente hubieran podido ser manejadas exclusivamente con seguimiento clínico y radiológico sin ningún tipo de intervención. Por lo tanto, en la US-VAE es fundamental realizar una adecuada selección del tipo y tamaño del nódulo para evitar lesiones residuales, pero también es importante tener una indicación clínica clara de exéresis de tal forma que justifique el costo del tratamiento incluso a pesar asociarse a pequeñas lesiones residuales.

Nuestro estudio incluye exclusivamente pacientes valoradas, tratadas y seguidas en un mismo hospital por un equipo multidisciplinar de radiólogos, cirujanos y patólogos con dedicación exclusiva a patología mamaria.

Todas las US-VAE realizadas en este estudio tenían una indicación clínica dada por sintomatología de la paciente, siendo realizadas con objetivo terapéutico y no diagnóstico. Además, todos los procedimientos fueron realizados por un radiólogo intervencionista en patología mamaria, mientras que la indicación y seguimiento clínico de la paciente fue realizado por un cirujano especialista en mama. Por lo tanto la indicación de exéresis y valoración del resultado a 6 meses en el seguimiento es independiente de la persona que realiza la US-VAE.

A diferencia de otros estudios no solo se valora tamaño de la lesión sino volumen. Además se han agrupado las lesiones por tamaño lo cual que permite diferenciar la efectividad de la técnica para nódulos distintos. La determinación de curvas ROC permite proponer un punto de corte aproximado con perfil de sensibilidad y especificidad específicos, en particular con volumen de la lesión. Este tipo de información no se reporta en otros estudios.

Este trabajo es pionero en proponer un método de seguimiento de aprendizaje de la US-VAE bajo unos criterios de calidad mínimos de acuerdo a la literatura y nuestros hallazgos. Las gráficas CUSUM también podrían ser utilizadas para

realizar seguimiento y control de calidad del procedimiento ofrecido a las pacientes, con capacidad de identificar puntos críticos que requieren intervención y corrección. Esto permitiría garantizar niveles de eficacia y seguridad de la US-VAE en el hospital, pudiendo ser adaptado a otro tipo de procedimientos intervencionistas.

## 6.6 Limitaciones

Debido a la limitación de disponibilidad de agujas 7G durante la realización del estudio no se tiene información de proporción de resecciones completas ni hematomas con agujas de mayor calibre para compararlas con las agujas 10G. Hubiera sido necesario un estudio comparativo para evaluar efectividad y seguridad entre ambos calibres.

El análisis de las curvas de los distintos radiólogos se realizó de forma retrospectiva por lo que no fue posible realizar una intervención oportuna para corregir tendencias y mejorar la de efectividad.

En este estudio no se evaluó ni cuantificó específicamente el grado de satisfacción de las pacientes al final del procedimiento ni a los 6 meses. Tampoco se evaluó la satisfacción de la paciente con el resultado cosmético ni la cicatriz. Thurley *et al.*<sup>101</sup> reportan que el 85% de las mujeres están completamente satisfechas con el procedimiento de US-VAE y 94% de las pacientes recomendaría esta técnica por encima de la cirugía. Los **Anexos 5-7** muestran ejemplos de cicatrices secundarias a resección quirúrgica y resección percutánea con US-VAE.

No se realizó estimación de los costos intangibles ni indirectos asociados con la exéresis percutánea. Tampoco se han estimado el costo derivado del control clínico y ecográfico de posibles lesiones residuales. Esta información en conjunto con los datos de satisfacción sería necesaria para valorar la costo/efectividad de la técnica, lo cual correspondería a un análisis económico completo que no es el objetivo de este estudio

## 7. CONCLUSIONES

1. La US-VAE es una técnica mínimamente invasiva útil como alternativa en el manejo de lesiones benignas de mama.
2. La proporción de resecciones completas por ecografía a los 6 meses está condicionada por el tamaño y volumen inicial del nódulo.
3. La US-VAE tiene una alta efectividad clínica a los 6 meses con adecuado control de la sintomatología y palpación del nódulo. El control clínico está determinado por el tamaño de la lesión y su distancia a piel.
4. Se puede establecer el tamaño de la lesión inicial para predecir la presencia de residuo ecografía a los 6 meses. El volumen de la lesión permite inferir el tamaño al cual no existirá lesión residual con una probabilidad del 84.5%
5. La US-VAE es una técnica segura en el tratamiento de lesiones benignas con un bajo porcentaje de complicaciones, la mayor parte resueltas de forma conservadora.
6. El método de gráficas CUSUM y los criterios de calidad propuestos permiten identificar variaciones de efectividad del radiólogo así como momentos de adquisición de destreza y puntos críticos de efectividad. Esta técnica de evaluación puede establecerse como un método de seguimiento del aprendizaje y control de calidad en la exéresis percutánea.
7. En nuestro medio, el costo de la técnica es inferior a la extirpación quirúrgica de la lesión.



8. La selección del tipo y tamaño de la lesión mamaria así como la indicación clínica de la exéresis son fundamentales para la realización de esta técnica con efectividad y seguridad.

## 8. REFERENCIAS

1. Guray, M. & Sahin, A. A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 11, 435–49 (2006).
2. Onstad, M. & Stuckey, A. Benign Breast Disorders. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 40, 459–473 (2013).
3. Amin, A. L., Purdy, A. C., Mattingly, J. D., Kong, A. L. & Termuhlen, P. M. Benign breast disease. *Surg. Clin. North Am.* 93, 299–308 (2013).
4. Courtillot, C. *et al.* Benign breast diseases. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 10, 325–35 (2005).
5. Yang, X., Kandil, D., Cosar, E. F. & Khan, A. Fibroepithelial Tumors of the Breast Pathologic and Immunohistochemical Features and Molecular Mechanisms.
6. Elmore, J. G. *et al.* Diagnostic Concordance Among Pathologists Interpreting Breast Biopsy Specimens. *JAMA* 313, 1122 (2015).
7. Shaaban, A. M. *et al.* Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. *Am. J. Surg. Pathol.* 26, 421–30 (2002).
8. Lakhani, S. R. *et al.* *WHO classification of tumours of the breast. World Health Organization classification of tumours.* (2012).
9. Sinn, H. P. & Kreipe, H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care* 8, 149–154 (2013).
10. Love, S. M., Gelman, R. S. & Silen, W. Sounding board. Fibrocystic “disease” of the breast--a nondisease? *N. Engl. J. Med.* 307, 1010–4 (1982).
11. Santen, R. J. & Mansel, R. Benign Breast Disorders. *n engl j med* 3533, 275–285 (2005).
12. Dupont, W. D. & Page, D. L. Risk factors for breast cancer in women with

- proliferative breast disease. *N. Engl. J. Med.* 312, 146–51 (1985).
13. Dupont, W. D. *et al.* Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 71, 1258–65 (1993).
  14. Jensen, R. A., Dupont, W. D. & Page, D. L. Diagnostic criteria and cancer risk of proliferative breast lesions. *J. Cell. Biochem. Suppl.* 17G, 59–64 (1993).
  15. Hartmann, L. C. *et al.* Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 229–37 (2005).
  16. Neal, L. *et al.* Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin. Proc.* 89, 536–547 (2014).
  17. Putti, T. C., Pinder, S. E., Elston, C. W., Lee, A. H. S. & Ellis, I. O. Breast pathology practice: most common problems in a consultation service. *Histopathology* 47, 445–57 (2005).
  18. Lerwill, M. F. Biphasic lesions of the breast. *Semin. Diagn. Pathol.* 21, 48–56 (2004).
  19. Jacobs, T. W. UPDATE ON FIBROEPITHELIAL LESIONS OF THE BREAST. doi:10.1016/j.path.2009.02.006
  20. El-Wakeel, H. & Umpleby, H. C. Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. *Breast* 12, 302–7 (2003).
  21. Carter, B. A. *et al.* No elevation in long-term breast carcinoma risk for women with fibroadenomas that contain atypical hyperplasia. *Cancer* 92, 30–6 (2001).
  22. Dupont, W. D. *et al.* Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N. Engl. J. Med.* 331, 10–5 (1994).
  23. Muttarak, M., Lerttumnongtum, P., Chaiwun, B. & Peh, W. C. G. Spectrum of papillary lesions of the breast: clinical, imaging, and pathologic correlation. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 191, 700–7 (2008).
  24. Sevim, Y., Akin, I. & Kocaay, F. Breast hamartoma: a clinicopathologic analysis of 27 cases and a literature review. doi:10.6061/clinics/2014(08)03

25. Tse, G. M. K. *et al.* Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 55, 951–954 (2002).
26. Kai, M. *et al.* Breast cancer associated with mammary hamartoma. *Breast Cancer* 19, 183–6 (2012).
27. Drinka, E. K. *et al.* Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) of the breast: a clinicopathological study of 79 cases. *Int. J. Surg. Pathol.* 20, 54–8 (2012).
28. Raj, S. D. *et al.* Pseudoangiomatous Stromal Hyperplasia of the Breast: Multimodality Review With Pathologic Correlation. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* (2016). doi:10.1067/j.cpradiol.2016.01.005
29. Jones, K. N., Glazebrook, K. N. & Reynolds, C. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia: imaging findings with pathologic and clinical correlation. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 195, 1036–42 (2010).
30. D’Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, *et al.* *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System.* (American College of Radiology, 2013).
31. Sedgwick, E. L. *et al.* BI-RADS update for breast cancer caregivers. doi:10.1007/s10549-015-3332-4
32. Rao, A. A., Feneis, J., Lalonde, C. & Ojeda-Fournier, H. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition 1. (2016). doi:10.1148/rg.2016150178
33. Mercado, C. L. BI-RADS Update. *Radiol. Clin. North Am.* 52, 481–487 (2014).
34. Mario, J., Venkataraman, S., Dialani, V. & Slanetz, P. J. Benign breast lesions that mimic cancer: Determining radiologic-pathologic concordance. *Appl. Radiol.* 44, 24–32 (2015).
35. Taskin, F., Koseoglu, K., Ozbas, S., Erkus, M. & Karaman, C. Sonographic features of histopathologically benign solid breast lesions that have been classified as BI-RADS 4 on sonography. *J. Clin. Ultrasound* 40, 261–5 (2012).
36. Kim, Y. R., Kim, H. S. & Kim, H.-W. Are Irregular Hypoechoic Breast

- Masses on Ultrasound Always Malignancies?: A Pictorial Essay. *Korean J. Radiol.* 16, 1266–75
37. Carney, P. A. *et al.* Individual and Combined Effects of Age, Breast Density, and Hormone Replacement Therapy Use on the Accuracy of Screening Mammography. *Ann. Intern. Med.* 138, 168 (2003).
  38. STATE OF THE ART: Digital Breast Tomosynthesis. doi:10.1148/radiol.2015141303
  39. Nakashima, K. *et al.* Comparison of visibility of circumscribed masses on Digital Breast Tomosynthesis (DBT) and 2D mammography: are circumscribed masses better visualized and assured of being benign on DBT? *Eur. Radiol.* doi:10.1007/s00330-016-4420-5
  40. Freer, P. E., Wang, J. L. & Rafferty, E. A. Digital Breast Tomosynthesis in the Analysis of Fat-containing Lesions 1. (3421). doi:10.1148/rg.342135082
  41. Bian, T. *et al.* Digital Breast Tomosynthesis: A New Diagnostic Method for Mass-Like Lesions in Dense Breasts. *Breast J.* 22, 535–40 (2016).
  42. Lei, J., Yang, P., Zhang, L., Wang, Y. & Yang, K. Diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis versus digital mammography for benign and malignant lesions in breasts: a meta-analysis. *Eur. Radiol.* 24, 595–602 (2014).
  43. Raghu, M. *et al.* Tomosynthesis in the Diagnostic Setting: Changing Rates of BI-RADS Final Assessment over Time. *Radiology* 281, 54–61 (2016).
  44. Peppard, H. R. *et al.* Digital Breast Tomosynthesis in the Diagnostic Setting: Indications and Clinical Applications 1. (2015). doi:10.1148/rg.2015140204
  45. Dempsey, P. J. The history of breast ultrasound. *J. Ultrasound Med.* 23, 887–94 (2004).
  46. Kaproth-Joslin, K. A., Nicola, R. & Dogra, V. S. The History of US: From Bats and Boats to the Bedside and Beyond 1. *RadioGraphics* 35, 960–970 (2015).

47. Jesinger, R. A. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 17, 3–9 (2014).
48. Hooley, R. J., Scoutt, L. M. & Philpotts, L. E. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology* 268, 642–59 (2013).
49. Stavros, A. T. *et al.* Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 196, 123–34 (1995).
50. Venta, L. A., Dudiak, C. M., Salomon, C. G. & Flisak, M. E. Sonographic evaluation of the breast. *Radiographics* 14, 29–50 (1994).
51. Raza, S., Allison Goldkamp, B. L., Sona Chikarmane, B. A. & Birdwell, R. L. EDUCATION EXHIBITS US of Breast Masses Categorized as BI-RADS 3, 4, and 5: Pictorial Review of Factors Influencing Clinical Management 1 ONLINE-ONLY CME. (2010). doi:10.1148/rg.305095144
52. Hong, A. S., Rosen, E. L., Soo, M. S. & Baker, J. A. BI-RADS for Sonography: Positive and Negative Predictive Values of Sonographic Features. 18418405, 1260–1265 (2005).
53. Rahbar, G. *et al.* Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 213, 889–94 (1999).
54. Mahoney, M. C. & Newell, M. S. Breast intervention: how I do it. *Radiology* 268, 12–24 (2013).
55. Plantade, R. Interventional radiology: The corner-stone of breast management. *Diagn. Interv. Imaging* 94, 575–591 (2013).
56. Tomkovich, K. R., Kr, T. & Tomkovich, K. R. Interventional Radiology in the Diagnosis and Treatment of Diseases of the Breast: A Historical Review and Future Perspective Based on Currently Available Techniques. (2014). doi:10.2214/AJR.14.12994
57. Scaperrotta, G. *et al.* Performance and role of the breast lesion excision system (BLES) in small clusters of suspicious microcalcifications. *Eur. J. Radiol.* 85, 143–9 (2016).
58. Ying Lui, C. & Shing Lam, H. Review of Ultrasound-guided Vacuum-assisted Breast Biopsy: Techniques and Applications. *J. Med. Ultrasound* 18, 1–10 (2010).

59. Uematsu, T. How to choose needles and probes for ultrasonographically guided percutaneous breast biopsy: A systematic approach. *Breast Cancer* 19, 238–241 (2012).
60. Michaels, A. Y., Birdwell, R. L., Chung, C. S., Frost, E. P. & Giess, C. S. Assessment and Management of Challenging BI-RADS Category 3 Mammographic Lesions. *Radiographics* 150231 (2016). doi:10.1148/rg.2016150231
61. Bevers, T. B. *et al.* NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 7, 1060–96 (2009).
62. Monticciolo, D. L. *et al.* Six-Month Short-Interval Imaging Follow-Up for Benign Concordant Core Needle Biopsy of the Breast: Outcomes in 1444 Cases With Long-Term Follow-Up. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1–6 (2016). doi:10.2214/AJR.15.15853
63. Moon, H. J., Jung, I., Youk, J. H., Kim, M. J. & Kim, E.-K. Short-term follow-up in 6 months is unnecessary for asymptomatic breast lesions with benign concordant results obtained at ultrasonography-guided 14-gauge core needle biopsy. *Am. J. Surg.* 211, 152–8 (2016).
64. Salkowski, L. R., Fowler, A. M., Burnside, E. S. & Sisney, G. A. Utility of 6-month follow-up imaging after a concordant benign breast biopsy result. *Radiology* 258, 380–7 (2011).
65. Youk, J. H. *et al.* US follow-up protocol in concordant benign result after US-guided 14-gauge core needle breast biopsy. *Breast Cancer Res. Treat.* 132, 1089–97 (2012).
66. Rozentsvayg, E. *et al.* Surgical Excision of Benign Papillomas Diagnosed with Core Biopsy: A Community Hospital Approach. *Radiol. Res. Pract.* 2011, 1–4 (2011).
67. Liberman, L. *et al.* Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? *AJR. Am. J. Roentgenol.* 186, 1328–34 (2006).
68. Lakoma, A. & Kim, E. S. Minimally invasive surgical management of

- benign breast lesions. *Gland Surg.* 3, 142–8 (2014).
69. O'Flynn, E. A. M., Wilson, A. R. M. & Michell, M. J. Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. *Clin. Radiol.* 65, 259–70 (2010).
  70. Mosier, A. D., Keylock, J. & Smith, D. V. Benign papillomas diagnosed on large-gauge vacuum-assisted core needle biopsy which span <1.5 cm do not need surgical excision. *Breast J.* 19, 611–7
  71. Pistolesi, C. A. *et al.* Cost-effectiveness of two breast biopsy procedures: surgical biopsy versus vacuum-assisted biopsy. *Radiol. Med.* 117, 539–57 (2012).
  72. Mariscotti, G. *et al.* Mammotome((R)) and EnCor ((R)): comparison of two systems for stereotactic vacuum-assisted core biopsy in the characterisation of suspicious mammographic microcalcifications alone. *Radiol. Med.* 120, 369–376 (2015).
  73. Iwuagwu, O. & Drew, P. Vacuum-assisted biopsy device-diagnostic and therapeutic applications in breast surgery. *Breast* 13, 483–7 (2004).
  74. Fine, R. E. *et al.* Percutaneous removal of benign breast masses using a vacuum-assisted hand-held device with ultrasound guidance.
  75. Fine, R. E. *et al.* A prospective study of the removal rate of imaged breast lesions by an 11-gauge vacuum-assisted biopsy probe system.
  76. Lui, C. Y. & Lam, H. S. Review of Ultrasound-guided Vacuum-assisted Breast Biopsy: Techniques and Applications. *Journal of Medical Ultrasound* 18, 1–10 (2010).
  77. Park, H.-L. & Kim, L. S. The current role of vacuum assisted breast biopsy system in breast disease. *J. Breast Cancer* 14, 1–7 (2011).
  78. Johnson, A. T. *et al.* Percutaneous excisional breast biopsy. *Am. J. Surg.* 184, 550–4; discussion 554 (2002).
  79. Yom, C. K., Moon, B. I., Choe, K. J., Choi, H. Y. & Park, Y. L. Long-term results after excision of breast mass using a vacuum-assisted biopsy device. *ANZ J. Surg.* 79, 794–8 (2009).
  80. Image-guided vacuum-assisted excision biopsy of benign breast lesions | Guidance and guidelines | NICE.



81. Lee, S. H., Kim, E.-K., Kim, M. J., Moon, H. J. & Yoon, J. H. Vacuum-assisted breast biopsy under sonographic guidance: analysis of 10 years of experience. *Ultrason. (Seoul, Korea)* (2014). doi:10.14366/usg.14020
82. Wyss, P., Varga, Z., Rössle, M. & Rageth, C. J. Papillary Lesions of the Breast: Outcomes of 156 Patients Managed without Excisional Biopsy. *Breast J.* 20, 394–401 (2014).
83. Wang, Z. L., Liu, G., Huang, Y., Wan, W. B. & Li, J. L. Percutaneous excisional biopsy of clinically benign breast lesions with vacuum-assisted system: comparison of three devices. *Eur. J. Radiol.* 81, 725–30 (2012).
84. Alonso-Bartolomé, P. *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.* 45, 390–396 (2004).
85. Li, S. *et al.* Clinical outcomes of 1,578 Chinese patients with breast benign diseases after ultrasound-guided vacuum-assisted excision: Recurrence and the risk factors. *Am. J. Surg.* 205, 39–44 (2013).
86. Slanetz, P. J., Wu, S.-P. P. & Mendel, J. B. Percutaneous excision: a viable alternative to manage benign breast lesions. *Can. Assoc. Radiol. J.* 62, 265–71 (2011).
87. Wang, Z. L. *et al.* Sonographically guided percutaneous excision of clinically benign breast masses. *J. Clin. Ultrasound* 39, 1–5 (2011).
88. Kim, M. J. *et al.* Long-term follow-up results for ultrasound-guided vacuum-assisted removal of benign palpable breast mass. *Am. J. Surg.* 199, 1–7 (2010).
89. Povoski, S. P. & Jimenez, R. E. A comprehensive evaluation of the 8-gauge vacuum-assisted Mammotome(R) system for ultrasound-guided diagnostic biopsy and selective excision of breast lesions. *World J. Surg. Oncol.* 5, 83 (2007).
90. Luo, H. *et al.* Therapeutic application of ultrasound-guided 8-gauge Mammotome system in presumed benign breast lesions. *Breast J.* 17, 490–7

91. Ding, B., Chen, D., Li, X., Zhang, H. & Zhao, Y. Meta analysis of efficacy and safety between Mammotome vacuum-assisted breast biopsy and open excision for benign breast tumor. *Gland Surg.* 2, 69–79 (2013).
92. Maxwell, A. J. Ultrasound-guided vacuum-assisted excision of breast papillomas: review of 6-years experience. *Clin. Radiol.* 64, 801–6 (2009).
93. 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.* 37, 2613–7 (2013).
94. Kibil, W., Hodorowicz-Zaniewska, D., Popiela, T. J. & Kulig, J. Vacuum-assisted core biopsy in diagnosis and treatment of intraductal papillomas. *Clin. Breast Cancer* 13, 129–32 (2013).
95. Ko, K. H., Jung, H. K., Youk, J. H. & Lee, K. P. Potential application of ultrasound-guided vacuum-assisted excision (US-VAE) for well-selected intraductal papillomas of the breast: single-institutional experiences. *Ann. Surg. Oncol.* 19, 908–13 (2012).
96. Kibil, W., Hodorowicz-Zaniewska, D., Szczepanik, A. & Kulig, J. Ultrasound-guided vacuum-assisted core biopsy in the diagnosis and treatment of focal lesions of the breast - own experience. *Wideochirurgia i inne Tech. mało inwazyjne = Videosurgery other miniinvasive Tech. / Kwart. Pod patronatem Sekc. Wideochirurgii TChP oraz Sekc. Chir. Bariatrycznej TChP* 8, 63–8 (2013).
97. Torres-Tabanera, 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.* 49, 271–6 (2008).
98. Yao, F. *et al.* Sonographically guided vacuum-assisted breast biopsy for complete excision of presumed benign breast lesions. *J. Ultrasound Med.* 31, 1951–7 (2012).
99. Liu, X. F. *et al.* A clinical study on the resection of breast fibroadenoma using two types of incision. *Scand. J. Surg.* 100, 147–52 (2011).
100. Fibroadenomas, B. Brief Reports. 139–141

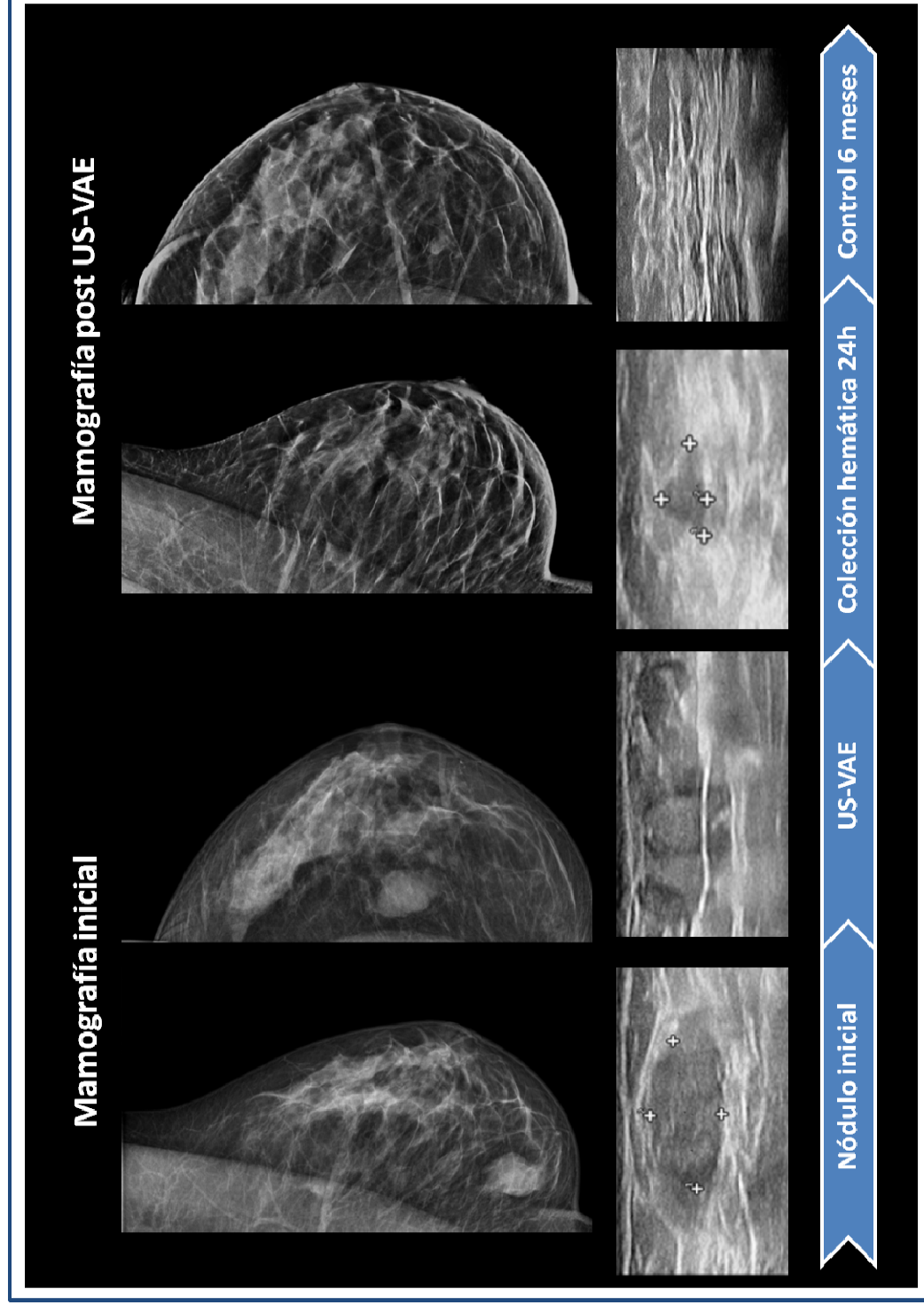
101. Thurley, P., Evans, A., Hamilton, L., James, J. & Wilson, R. Patient satisfaction and efficacy of vacuum-assisted excision biopsy of fibroadenomas. *Clin. Radiol.* 64, 381–5 (2009).
102. Pistolese, C. A. *et al.* Cost-effectiveness analysis of two vacuum-assisted breast biopsy systems: Mammotome and Vacora. *Radiol Med* 114, 743–756 (2009).
103. Alonso-Bartolomé, P. *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. (Stockholm, Sweden 1987)* 45, 390–396 (2004).
104. Ko, E. S., Han, H., Lee, B. H. & Choe, D. H. Sonographic changes after removing all benign breast masses with sonographically guided vacuum-assisted biopsy. *Acta Radiol.* 50, 968–74 (2009).
105. Generalitat de Catalunya. *SLT/30/2013, de 20 de febrer, per la qual s'aproven els preus públics del Servei Català de la Salut. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya Núm. 6323 – 26.2.2013*
106. East, J. M., Valentine, C. S. P., Kanchev, E. & Blake, G. O. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using methylene blue dye manifests a short learning curve among experienced surgeons: a prospective tabular cumulative sum (CUSUM) analysis. *BMC Surg.* 9, 2 (2009).
107. Noyez, L. Control charts, Cusum techniques and funnel plots. A review of methods for monitoring performance in healthcare. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 9, 494–499 (2009).
108. Yap, C.-H., Colson, M. E. & Watters, D. A. CUMULATIVE SUM TECHNIQUES FOR SURGEONS: A BRIEF REVIEW. *ANZ J. Surg.* 77, 583–586 (2007).
109. David, O. *et al.* Revista Colombiana de Anestesiología Colombian Journal of Anesthesiology Investigación científica y tecnológica Curvas de aprendizaje de sumatoria acumulada (CUSUM) en procedimientos básicos de anestesia. *Rev. Colomb. Anestesiol.* 42, 142–153 (2014).
110. Park, H. S. & Jeon, C. W. Learning curve for breast mass excision using a

- vacuum-assisted biopsy system. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 23, 235–240 (2014).
111. Torres-Tabanera, M. *et al.* Vacuum assisted biopsy for percutaneous treatment of fibro-epithelial breast lesions in non-elective cases: study of 111 cases - EPOS™. in *ECR 2011 / C-1414* (2011). doi:10.1594/ecr2011/C-1414
  112. Tagaya, N., Nakagawa, A., Ishikawa, Y., Oyama, T. & Kubota, K. Experience with ultrasonographically guided vacuum-assisted resection of benign breast tumors. *Clin. Radiol.* 63, 396–400 (2008).
  113. Ko, E. Y. *et al.* Factors affecting the efficacy of ultrasound-guided vacuum-assisted percutaneous excision for removal of benign breast lesions. *J. Ultrasound Med.* 27, 65–73 (2008).
  114. Krainick-Strobel, U. *et al.* Complete extirpation of benign breast lesions with an ultrasound-guided vacuum biopsy system. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 29, 342–346 (2007).
  115. Xu, Y. *et al.* Mammotome-assisted endoscopic breast-conserving surgery: a novel technique for early-stage breast cancer. *World J. Surg. Oncol.* 12, 99 (2014).
  116. Grady, I., Gorsuch, H. & Wilburn-Bailey, S. Long-term outcome of benign fibroadenomas treated by ultrasound-guided percutaneous excision. *Breast J.* 14, 275–278 (2008).
  117. Jiang, Y. *et al.* Mammotome® biopsy system for the resection of breast lesions: Clinical experience in two high-volume teaching hospitals. *Exp. Ther. Med.* 6, 759–764 (2013).
  118. Wang, Z. L., Li, J. L., Su, L., Zhang, Y. F. & Tang, J. An evaluation of a 10-gauge vacuum-assisted system for ultrasound-guided excision of clinically benign breast lesions. *Breast* 18, 192–196 (2009).
  119. Ko, E. Y. *et al.* Percutaneous Excision for Removal of. 65–73 (2008).
  120. Michalopoulos, N. V, Maniou, I. & Zografos, G. C. Breast lesion excision system biopsy: the learning curve. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 199, W667 (2012).

121. Mayer, E. K., Bottle, A., Rao, C., Darzi, A. W. & Athanasiou, T. Funnel Plots and Their Emerging Application in Surgery. *Ann. Surg.* 249, 376–383 (2009).
122. Zografos, G. C., Zagouri, F. & Sergentanis, T. N. Vacuum-assisted breast biopsy: an easy-to-learn procedure? *The American Journal of Surgery* 196, (2008).
123. Holmes, D. R. & Silverstein, M. J. A minimally invasive breast biopsy clinic: an innovative way to teach breast fellows how to perform breast ultrasound and ultrasound-guided breast procedures. *Am. J. Surg.* 192, 439–443 (2006).
124. Bolsin, S. & Colson, M. The use of the Cusum technique in the assessment of trainee competence in new procedures. *Int. J. Qual. Heal. care J. Int. Soc. Qual. Heal. Care* 12, 433–8 (2000).

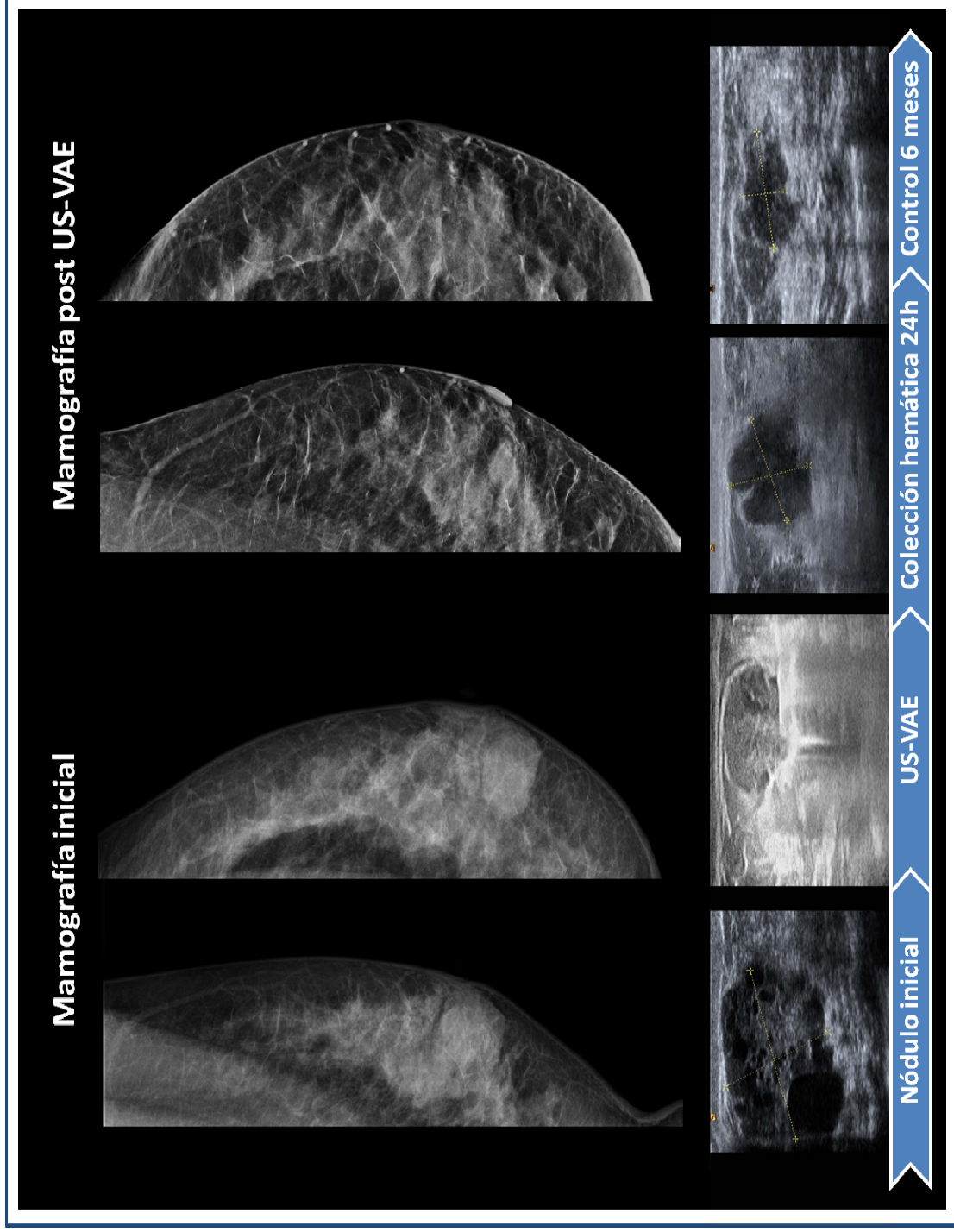
## ANEXOS

Anexo 1. Exéresis percutánea de fibroadenoma en mama izquierda mediante US-VAE con resección completa.

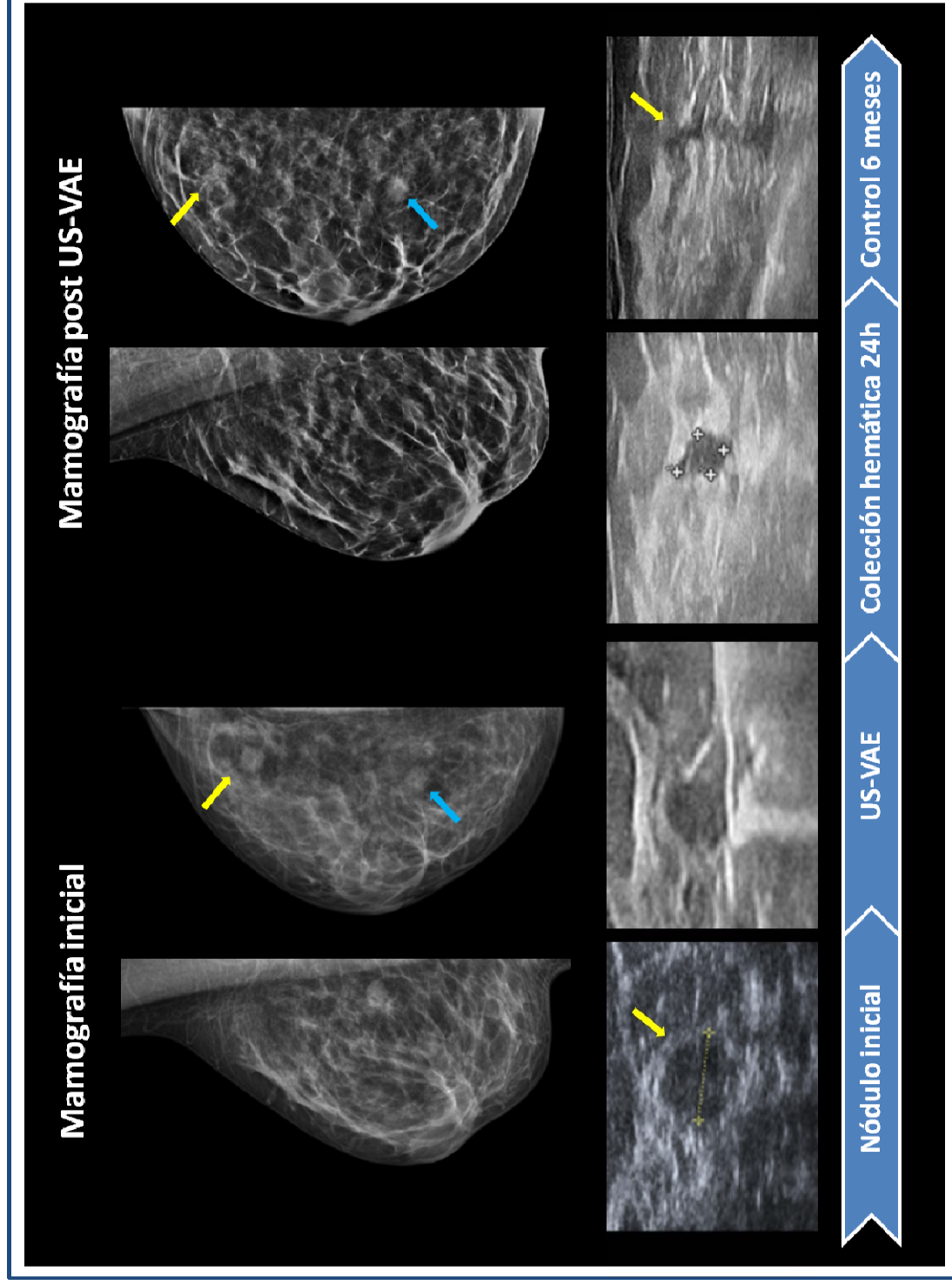




Anexo 2. Exéresis percutánea de fibroadenoma en mama izquierda mediante US-VAE con resección parcial. Lesión no palpable y asintomática a los 6 meses.

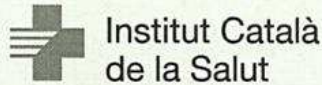


Anexo 3. Exéresis percutánea de fibroadenoma en CSE de mama derecha mediante US-VAE con resección completa y distorsión cicatricial ecográfica a los 6 meses.





Anexo 4. Costo orientativo de la US-VAE informado a la paciente en el Hospital Vall d'Hebron



Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona  
email: ccee@vhebron.net  
Telèfon 902119049

08030 BARCELONA, Barcelona

Programació de Visites

### AVÍS DE CITACIÓ

DIA	HORA	PRESTACIÓ EDIFICI	UNITAT DE TRACTAMENT PLANTA	PROFESSIONAL / MÀQUINA SALA
		<b>Ecografia de mama</b> Ed.Materno Infantil	<b>Diagnòstic per la imatge MAT</b> Planta Baixa	<b>Ecografia ECOM 2 AMI</b> Centre mama P.Baixa
		<b>Exèresi percutània de mama guiada per ecografia</b> Ed.Materno Infantil	<b>Diagnòstic per la imatge MAT</b> Planta Baixa	<b>Ecografia ECOM 2 AMI</b> Centre mama P.Baixa
		<b>Visita successiva</b> Ed.Materno Infantil	<b>CEX UNITAT PATOLOGIA MAMA</b> Planta Baixa	<b>Disp. AMPB UPM 03</b>

El cost orientatiu d'aquestes proves per a l'Institut Català de la Salut és de 1.332,00 euros

#### Observacions:

Li recordem que per tal de ser atès, en arribar al centre, haurà d'acreditar-se amb la seva **Targeta Sanitària** i el document acreditatiu corresponent a qualsevol dels punts d'atenció de Consultes Externes.

Si la visita i/o prova a realitzar és a càrrec d'una companyia d'assegurances (mútua) heu de portar el document que acrediti que aquesta accepta fer-se càrrec de les despeses que la visita i/o prova ocasioni. En cas contrari, se li facturarà l'assistència

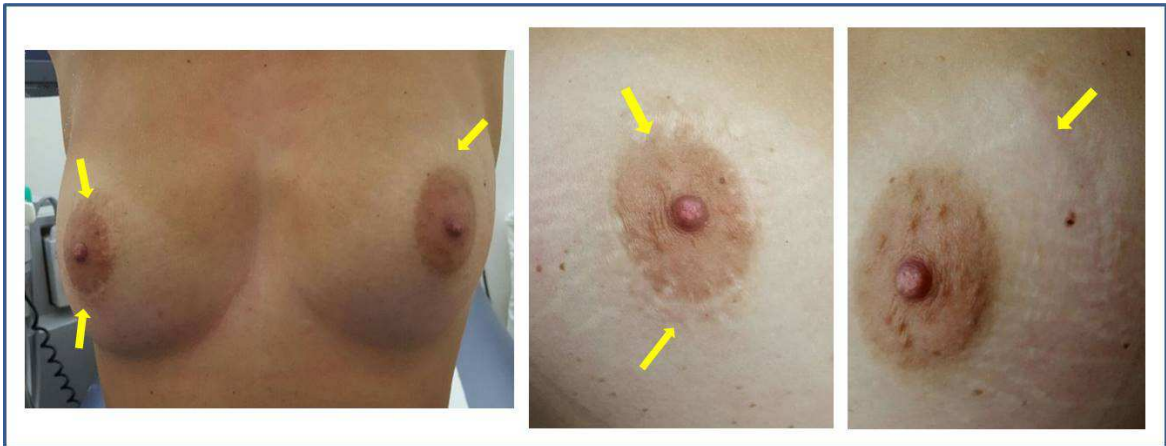
Si no hi poguéssiu assistir, us agrairem que ens ho comuniqueu el més aviat possible al telèfon o a la direcció de correu electrònic indicats sota l'anagrama (situat a dalt)

Aprofitem l'avinentsa per saludar-lo molt cordialment.

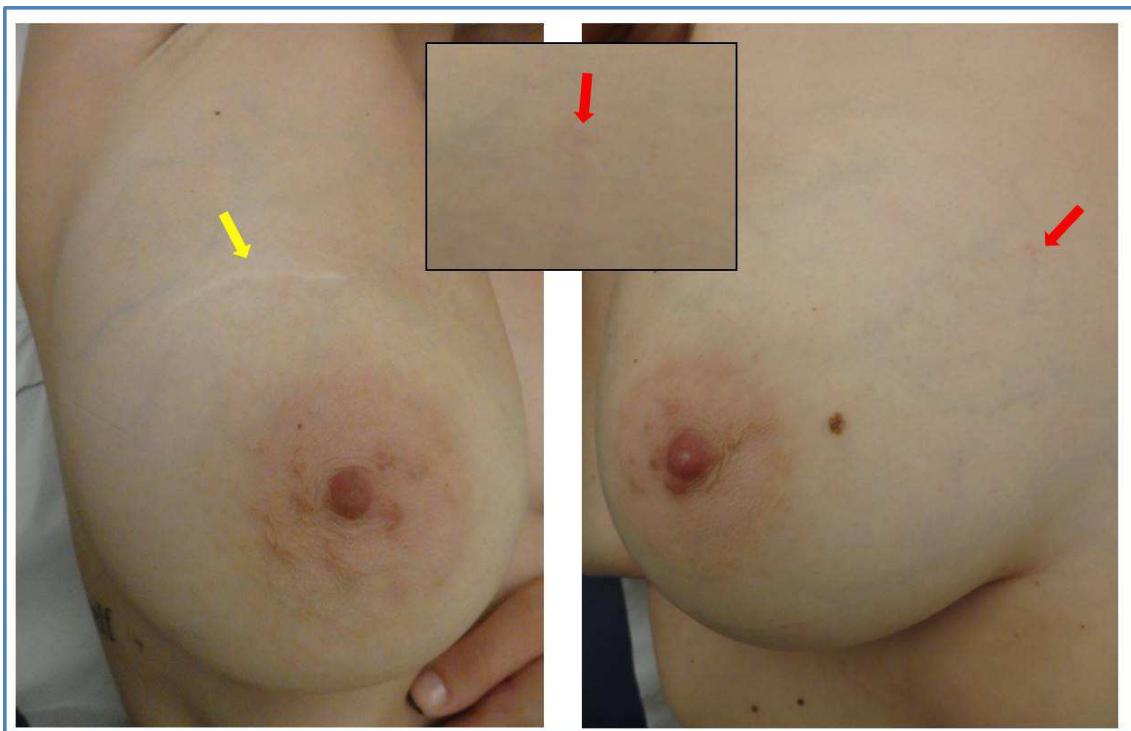
Barcelona,

De conformitat amb el que estableix la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal, les seves dades personals s'incorporen en el fitxer d'usuaris de l'hospital.

Anexo 5. Paciente con múltiples cicatrices secundarias a resección quirúrgica de fibroadenomas.



Anexo 6. Paciente con cicatriz de resección quirúrgica de fibroadenoma en mama derecha (amarillo) y cicatriz de US-VAE de fibroadenoma en mama izquierda (rojo).



Anexo 7. Paciente con cicatriz en CSE de mama izquierda a los 6 meses post US-VAE (rojo).

