

Ultrasonido en Cáncer Mamario

COORDINADORA
DRA. ELEONORA HORVATH.

INTEGRANTES
DRA. PAULA CIFRAS,
DRA. EUFROSINA TRAIPE,
DRA. MARCELA UCHIDA,
DR. ALEJANDRO SALAZAR.

I. Introducción

La mamografía es el principal examen radiológico en la evaluación de pacientes con anomalías de la mama^(1,2). Para paliar sus deficiencias en la diferenciación entre quistes y tumores sólidos, otras modalidades de imagen se han desarrollado, siendo el método más comúnmente utilizado el ultrasonido (US)⁽²⁾.

En los años 90, numerosos equipos de trabajo han evaluado el rendimiento del US en la patología mamaria benigna y maligna, extendiendo sus indicaciones^(3,4). Hoy en día esta técnica se emplea ampliamente como estudio único o como examen complementario a la mamografía (Tabla 1).

Tabla 1. Indicaciones actuales de la ecografía en patología mamaria.

Indicaciones del US

- Alteración clínica con o sin alteración mamográfica
 - Alteración mamográfica: complementar estudio
 - Estudio complementario de mamas densas (de tipo 2, 3 y 4 ACR)
 - Evaluación de pacientes jóvenes (<25 años), embarazadas, en lactancia
 - Evaluación de mama masculina
 - Estudio de secreciones por el pezón
 - Seguimiento de lesiones benignas múltiples
 - Estudio de mamas con implantes
 - Estudio complementario de mama tratada (postcirugía, postradioterapia)
 - Descartar multifocalidad, bilateralidad
 - Medición de respuesta en quimioterapia neoadyuvante
 - Búsqueda de tumor primario en caso de enfermedad metastásica
 - Apoyo en procedimientos de intervencionismo mamario
-

No aporta en mamas adiposas (tipo ACR1) con hallazgos mamográficos benignos (BI-RADS 1 ó 2)

El uso de la ecografía mamaria no sólo se limita a la diferenciación entre lesiones sólidas *versus* quísticas^(5,6), sino que, ofrece detalles morfológicos adicionales y mediante Doppler color evalúa la vascularización de los nódulos sólidos⁽⁷⁾, permitiendo una mejor distinción entre lesiones benignas y malignas^(8,9). Además es el método de imagen de preferencia en mujeres jóvenes, embarazadas o en período de lactancia⁽¹⁰⁾.

El ultrasonido, combinado con el examen clínico y mamográfico, aumenta en forma significativa la sensibilidad y la especificidad del estudio mamario^(3,5,6,11,12,13). Es el método de elección para guiar los procedimientos intervencionistas percutáneos, tales como la marcación preoperatoria, punción aspirativa con aguja fina (PAAF), biopsia *core* o biopsia con Mammotome⁽²⁾. En casos seleccionados, se logra localizar e incluso biopsiar bajo US las microcalcificaciones claramente identificadas en ecografía^(14,15). Un campo en la investigación actual es la ablación percutánea de lesiones mamarias con técnicas de radiofrecuencia y crioterapia^(15,16).

A diferencia del uso de la mamografía en la detección del cáncer, el ultrasonido mamario carece de estándares internacionales. Es así como encontramos distintas técnicas de exploración («US-target» en EE.UU. *versus* estudio mamario bilateral en varios países europeos y en Chile)⁽⁵⁾, diferentes tiempos de duración por examen (2 a 15 minutos)^(8, 17, 18,19) y diferencias en la formación de los operadores (tecnólogos/médicos), diversidad que influye en el aporte diagnóstico de la técnica.

La ecotomografía mamaria bilateral implica un análisis minucioso y su rendimiento depende, tanto de la calidad del equipamiento como de la experiencia del operador⁽³⁾.

Requiere una alta especialización del ecografista, puesto que la detección de una

lesión depende totalmente de su percepción, existiendo una alta variabilidad interobservador^(5,20,21). La ausencia de una imagen global de las mamas, vale decir su representación parcial en el documento final hace el estudio menos reproducible. Estos factores limitan su uso en EE.UU, donde el trabajo del radiólogo especializado es de alto costo con preferencia por exámenes reproducibles, menos subjetivos, más estandarizados y menos cuestionables por malpraxis.

La intención de esta revisión es poner al día las evidencias sobre el rol del US y Doppler color, en el manejo moderno del cáncer mamario, precisando su utilidad como complemento a la mamografía frente a la presencia de diferentes hallazgos (nódulos, distorsiones, densidades asimétricas, microcalcificaciones) y definir su aporte en mamas densas.

II. Nivel de evidencia y controversias

Wild y Niel fueron los primeros en describir el US mamario en 1951 como método diagnóstico⁽¹⁶⁾. Gracias a la evolución tecnológica continúa en los últimos 15 años se convirtió en un examen de rutina.

Sin embargo, persisten controversias sobre su uso e indicaciones apropiados.

La larga experiencia clínica de más de 50 años, ha confirmado el valor indiscutible del US en distinguir quistes simples de tumores sólidos (Nivel de Evidencia I)^(3,6,12,22).

En tumores malignos palpables el US tiene una sensibilidad de un 99-100%⁽²³⁾, incluso con mamografía negativa. En presencia de una masa palpable con US dirigido negativo, existe una muy baja probabilidad de encontrar un cáncer a 4 años de seguimiento (2,6% en el estudio de Kaiser)⁽²²⁾ (Nivel de Evidencia III).

Su papel en diferenciar lesiones sólidas benignas de malignas^(6,12,17,24), así como su utilización sistemática para la detección precoz del cáncer en pacientes asintomáticas, todavía está bajo discusión^(5,8,11,12,17,25,26,27,28,29,30,31) (Nivel de Evidencia III).

Los opositores del US argumentan que:

- Su uso en la detección del cáncer no tiene fundamento, ya que no se ha demostrado que mejora la supervivencia⁽⁵⁾;
- Conlleva un costo adicional demasiado importante^(6,8);
- Genera alto grado de ansiedad por detección de lesiones benignas e indeterminadas que requieren seguimiento o biopsias^(3,5,6,17,32);
- El alto número de falsos positivos hacen de ésta una técnica impracticable e inaceptable^(3,5, 8,14, 15, 17,19).

Numerosas publicaciones recientes, por otra parte avalan la potencialidad del US en demostrar cánceres no palpables y ocultos en la mamografía^(8,12,17,33) y recomiendan la ecografía mamaria tanto para el estudio de extensión local en caso de cáncer conocido («staging») ^(5,6,13,19,34), como para detección precoz en pacientes asintomáticas con mamas densas («screening») ^(3,5, 8,28).

Más de 200 publicaciones disponibles desde 1990 en base de datos de MEDLINE y EMBASE describen el aporte diagnóstico del US como complemento a la mamografía en la detección del cáncer mamario⁽³⁾.

III. Indicaciones del US en cáncer mamario

1. Cáncer conocido: US en el estudio de extensión local («staging»)

Los estudios anatomopatológicos han demostrado que entre el 30% y 63% de las mujeres operadas por cáncer unifocal conocido, pre-

sentan focos adicionales insospechados en las biopsias definitivas de la mastectomía^(3,5,13). Existe además 1% a 3% de cánceres bilaterales sincrónicos⁽³⁵⁾.

El US es capaz de detectar focos cancerosos ocultos en la mamografía^(5,13), determinando así con mayor precisión la extensión local del tumor. Esto representa una información útil en la planificación del tratamiento, ya que la multifocalidad necesita una resección más amplia y la multicentricidad contraindica la cirugía conservadora^(5,13).

No es conocido su real impacto en la mortalidad, ya que no se sabe si los cánceres detectados de esta manera tienen o no relevancia⁽⁵⁾. Se ha demostrado que, la supervivencia en pacientes mastectomizadas es igual a la de pacientes con tumorectomía seguida de radioterapia. Es posible que muchos cánceres multifocales subdiagnosticados sean tratados adecuadamente con la radioterapia postumorectomía⁽⁵⁾.

El beneficio teórico en la detección de otros focos adicionales, pudiera traducirse en una disminución de la mortalidad, si conduce a un cambio en la conducta terapéutica inicial.

Con la detección de *multifocalidad* y una cirugía apropiada, se reduce la tasa de la recidiva local temprana (en los primeros 5 años), que tiene peor pronóstico que los cánceres que aparecen tardíamente⁽³⁵⁾. Diversos estudios indican que el 86% de las recidivas locales tempranas corresponden a cáncer residual no diagnosticado, omitido previamente⁽³⁶⁾.

La confirmación de *multicentricidad* antes de la cirugía podría conducir a una mastectomía como primera cirugía, sin la necesidad de radioterapia si los linfonodos axilares son (-), permitiendo además una reconstrucción inmediata. Hay trabajos que indican mejores resultados estéticos en una mama sin irradiación previa⁽³⁷⁾.

Berg y Gilbreath⁽¹⁸⁾ evaluaron 64 mujeres con cáncer conocido, encontrando en el 14% de ellas, cánceres mamográficamente ocultos, sólo visibles en US. En presencia de un foco único mamográfico, el US pudo detectar multifocalidad en 15%, llevando a una modificación en la conducta quirúrgica. Además en cánceres multifocales mamográficos, el US detectó multicentricidad en el 12% de los casos, conduciendo a una mastectomía como primera cirugía.

Moon y cols⁽¹³⁾ realizaron ecografía en 201 pacientes con cáncer mamario conocido. 36 cánceres sólo fueron visibles en US (52% en mamas densas); 28 ipsilaterales y 8 contralaterales, tres de estos en mamas adiposas. En esta serie hubo un 16% (n=32) de cambio en la planificación quirúrgica por el aporte del US.

2. US en la detección precoz, en pacientes asintomáticas («screening de segundo nivel»)

La mamografía de *screening* anual, junto con el examen físico, permite reducir la mortalidad por cáncer mamario, hasta en 50%^(5,31). Se estima sin embargo, que aproximadamente 20% de los cánceres sólo será detectado al año siguiente (cánceres de intervalo)^(38,39). La alta proporción de falsos negativos, en parte se debe al tejido mamario denso que dificulta la detección precoz.

Junto con la edad, historia familiar y otros, la mama densa en sí, representa un factor de riesgo para cáncer de mama⁽⁴⁰⁾.

Mamas radiológicamente densas

La recomendación del *American College of Radiology* (ACR), clasifica las mamas en 4 grupos según la densidad radiológica del parénquima⁽⁸⁾ (Tabla 2).

Las mamas de tipo ACR 2, 3 y 4 pueden ocultar un cáncer, por lo tanto resulta necesario complementar el estudio con US^(8,17).

Tabla 2. Clasificación de la densidad mamográfica según ACR

ACR 1: Mama adiposa
ACR 2: Mama adiposa heterogénea con áreas dispersas de tejido fibro-glandular denso.
ACR 3: Parénquima denso, heterogéneo
ACR 4: Parénquima muy denso, homogéneo

En las mamas ACR 2, el complemento ecográfico podría ser obviado en algunos casos, dependiendo de los estudios previos y de la distribución del parénquima⁽³³⁾.

La sensibilidad de la mamografía para detectar cáncer, es mayor en mamas adiposas (categoría ACR 1) y disminuye a medida que aumenta la densidad radiológica del parénquima^(8,42). Kolb demuestra una disminución de sensibilidad de la mamografía de hasta 42% en las mamas muy densas (Tabla 3).

Normalmente la densidad del parénquima decrece con los años^(8,42,43). Sin embargo, hoy en día, un número significativo de mujeres postmenopáusicas opta por el uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH). Esto frena o detiene la involución fisiológica en aproximadamente el 75% al 90% de los casos e incluso la revierte entre el 10% al 25% de las pacientes⁽⁴³⁾.

Tabla 3. Disminución de la sensibilidad mamográfica según la densidad mamaria (Kolb TM.)

Densidad mamaria	Sensibilidad
ACR 1	97,8 - 100%
ACR 2	81,6 - 100%
ACR 3	50,0 - 71,8%
ACR 4	42,1 - 51,9%

Stomper⁽⁴²⁾ analizó la densidad mamaria según edad y encontró que entre los 50 y 79 años, el 49% de las mujeres con TRH tiene mamas densas, lo cual es similar a lo observado a los 40 - 45 años, sin TRH. Es decir, la mitad de las mujeres entre 40 y 80 años tiene mamas densas, explicando así el incremento actual en el uso de las ecografías complementarias⁽⁴²⁾.

Seradour⁽⁴⁴⁾ evaluó la sensibilidad de la mamografía en mujeres con TRH, encontrando que ésta disminuye del 92% al 71%.

Hay así un riesgo importante de no detectar un cáncer pequeño en presencia de una zona densa en la mamografía, aún con doble o triple lectura o con mamografía digital. Existen, por otra parte, «zonas ciegas» en la mamografía como el cuadrante súpero-interno y surco inframamario que por posicionamiento pueden quedar fuera del área examinada y las regiones retroareolares, habitualmente difíciles de estudiar.

Los falsos negativos representan 10% a 30% de las mamografías⁽⁴⁵⁾ y son consecuencia, principalmente, de la no detección de nódulos pequeños en mamas densas⁽⁴⁶⁾.

Aproximadamente el 80% de los cánceres corresponde a cánceres invasores, en los que sólo el 30% se asocia a microcalcificaciones, facilitando su diagnóstico en la mamografía. El 70% de los cánceres invasores se presenta como un nódulo no calcificado⁽⁵⁾ y este tipo de cáncer puede así quedar mamográficamente oculto, cuando se desarrolla en parénquima denso o si es de pequeño tamaño.

Nuestro objetivo final es, precisamente la detección precoz del cáncer de mama, ya que el cáncer invasor infracentimétrico tiene excelente pronóstico⁽⁴⁸⁾. Permite una supervivencia de 97,5% a 5 años, ya que en el 90% de los casos no existe aún compromiso ganglionar. Un tamaño tumoral superior a 1 cm im-

plica un mayor riesgo de compromiso ganglionar (aproximadamente 30%)⁽⁴⁷⁾.

Numerosas publicaciones avalan que el US de calidad es una herramienta irremplazable en la evaluación de zonas mamográficamente densas y/o ciegas y que permite la detección de cánceres clínica y mamográficamente ocultos^(12,17,33,48).

Buchberger⁽¹⁷⁾ en 6.852 pacientes con mamas densas, encontró 142 cánceres no palpables; 94 visibles en mamografía y en US, 8 sólo en mamografía (7 carcinoma ductal *in situ*) y 40 sólo en US. Estos 40 cánceres representan una prevalencia de 0,41% en población con mamas densas. Kolb⁽⁸⁾ publicó cifras similares de prevalencia (0,3%). En los dos estudios el tamaño promedio de los cánceres detectados, sólo con US o sólo en mamografía, no demostró diferencias estadísticamente significativas, siendo de menor tamaño que los cánceres palpables y por ende, detectados en una etapa más precoz. Los autores coinciden que 75% de los cánceres detectados exclusivamente por US, son menores de 1cm de diámetro. En las series, hubo una relación lineal entre la densidad aumentada del parénquima mamario y el número de cánceres detectados sólo en US. Buchberger por ejemplo, encontró una prevalencia de 1% de cáncer (1 cáncer por cada 100 mamas densas), en mamas AC R 4.

En la serie de Crystal⁽⁴⁸⁾, de 1517 pacientes con mamas densas, el tamaño de los cánceres detectados sólo en US fue menor que los detectados en mamografía (9,6 mm versus 13,5 mm), (NS $p > 0,1$).

La prevalencia fue de 0,46% cuando el mismo radiólogo informó la mamografía y realizó la ecografía y de 0,49% al ser efectuado por diferentes radiólogos.

Al separar las pacientes según riesgo, encontró una prevalencia significativamente mayor ($p < 0,04$), en pacientes de alto riesgo

(1,3%) que es el doble de lo que se esperaría para el *screening* mamográfico, por lo tanto recomienda el uso sistemático del US en este grupo de pacientes.

En el estudio de Kolb no se demostró significación estadística a favor del grupo de alto riesgo ($p=0,09$)⁽⁸⁾.

La Tabla 4 indica el porcentaje de cánceres ocultos clínica y mamográficamente, detectados sólo en US en las distintas series publicadas. Aproximadamente un tercio de los cánceres invasores infracentimétricos no pueden ser detectados en mamografía, con mamas densas, pero sí, podrían ser detectados en US, al realizarse un estudio minucioso con ecógrafos de última generación y transductores de alta frecuencia (10 a 14 MHz).

En un *screening* realizado en Finlandia⁽⁴⁹⁾ durante un período de 5 años, se pesquisaron 276 cánceres; 130 fueron cánceres de intervalo, vale decir, diagnosticados en la secuencia de *screening* siguiente. El 33% correspondía a error de interpretación y 2% a error técnico (cánceres no incluidos en la proyección). Los cánceres ocultos por su tamaño y/o por el parénquima denso, representan el 65% (verdaderamente falsos negativos o cánceres intervalo). Los cánceres no detectados

crecerán hasta la ronda del *screening* siguiente y serán diagnosticados en una etapa más avanzada.

En una revisión retrospectiva, Tartter⁽⁵⁰⁾ analizó 801 cánceres mamográficamente ocultos. En su serie encontró 11% de cánceres no detectados en la mamografía. Estas pacientes resultaron ser más jóvenes, con menos embarazos y mayor grado histológico (incluían más cánceres invasores y menos CDIS). Por su diagnóstico tardío, requirieron tratamiento quirúrgico más agresivo y quimioterapia adyuvante. Concluyó que precisamente es este grupo el que más se podría beneficiar con el uso del US como complemento a la mamografía.

Zonderland⁽¹²⁾ comparó sensibilidad y especificidad de la mamografía sola y la combinación mamografía-US, demostrando que el uso combinado incrementa significativamente la sensibilidad y especificidad del método en la detección de cáncer (de 87% a 95%).

El US sistemático, como *screening* de segundo nivel, puede llegar a detectar un porcentaje de los cánceres de intervalo⁽⁴⁹⁾ y de este modo, tener un impacto positivo sobre la tasa de mortalidad por cáncer de mama⁽⁴⁵⁾. No obstante, para su implementación hay que considerar la relación costo-beneficio.

Tabla 4. Porcentaje de los cánceres detectados sólo en US en las distintas series publicadas entre 1995 y 2002, realizadas con técnica y tecnología diferentes.

	Total cánceres No palpables	Visibles en Mx	Detectados sólo en US
Gordon (Cancer 1995)	225	210	15 (6%)
Skaane (AJR 1998)	49	41	8 (16%)
Buchberger (AJR 2000)	142	102	40 (28%)
Leconte (JFR 2001)	45	31	14 (33%)
Kolb (Radiology 2002)	71	41	30 (42%)

3. US como complemento a la mamografía

En los últimos 5 años, una enorme evolución ha ocurrido en la tecnología del ultrasonido mamario tanto a nivel de equipo, de la electrónica y del software (ecógrafos de última generación con plataforma *full digital*), como en los transductores lineales de 10 a 14 MHz -que están llegando a ser estándar ahora-, otorgando mayor resolución espacial y de contraste y mejor sensibilidad para el Doppler color. Esto permite mejorar en forma significativa la detección y la caracterización de las lesiones, seleccionando pacientes que requieren seguimiento *versus* biopsia.

La indicación del US está en aumento. Según distintos estudios, se realiza entre el 20% a 40% de los casos como complemento a la mamografía^(17,8) (esta cifra en nuestro medio es de un 44,4%⁽⁵¹⁾ y probablemente aumentó en los últimos años).

Cualquier anomalía mamográfica sospechosa (nódulo, densidad asimétrica, distorsión arquitectural, incluso microcalcificaciones agrupadas) puede beneficiarse con un estudio ecográfico complementario, puesto que el US permite reclasificar gran parte de

los hallazgos, aumentando o disminuyendo el grado de sospecha y distinguir entre aquellas lesiones que necesitan biopsia, de las que pueden ser controladas por imágenes.

Si bien el BI-RADS ecográfico aún no se ha publicado, la comisión BI-RADS del ACR, está elaborando una clasificación homologable a lo que ya existe en mamografía y sus resultados preliminares los empleamos en la práctica diaria como un índice predictivo (Tabla 5).

A. Nódulos en la mamografía

1. Nódulos BI-RADS 3 mamográficos:

Son nódulos mamográficos de contornos lisos o levemente lobulados. El estudio complementario con US es necesario para determinar su naturaleza quística o sólida y de ser sólido, ayuda a caracterizarlos.

Los quistes se clasifican en 3 grupos según su aspecto ecográfico:

- Quistes simples: la ecografía permite su diagnóstico con una confiabilidad de 100%⁽⁵²⁾ y la alteración mamográfica será reclasificada en BI-RADS 2.
- Quistes con fenómenos inflamatorios: aquellos con paredes uniformemente en-

Tabla 5: BI-RADS ecográfico (según Stavros). Estrategias de aplicación del US frente a distintos hallazgos mamográficos:

BI-RADS Ecográfico		Lesiones en US	Riesgo de cáncer %
2	lesión benigna	quistes simples, inflamatorios, ganglios intramamarios, hamartomas, lipomas	0%
3	Probablemente benigna	fibroadenomas	< 2%
4 ^a	Indeterminada	fibroadenomas, papilomas, Ca. medular, Ca. colóide, CDIS puro	2 a 50%
4b	Probablemente maligna	fibroadenoma atípico, papilomas, Ca. Invasor, CDIS, cicatriz radiada, necrosis grasa	50 a 90%
5	Maligna	CD invasor, CL invasor, carcinoma tubular, necrosis grasa, cicatriz radiada, adenosis esclerosante	> 90%

grosadas, vascularizadas en Doppler color, hallazgos que desaparecen después del tratamiento (BI-RADS 2).

- Quistes con contenido espeso: aquellos con contenido ecogénico, avascular. Se detectan en general como un hallazgo incidental en US. El VPP de estos quistes es muy bajo, estimado en un 0,2% en dos series acumuladas de Kolb⁽⁸⁾ y de Buchberger⁽¹⁶⁾ que incluyen 567 quistes con contenido espeso. Por lo tanto se clasifican como BI-RADS 3. Sin embargo, cuando son pequeños y de contornos no totalmente lisos, pueden simular una lesión sólida sospechosa (BI-RADS 4), que hace necesaria una punción con aguja fina o una biopsia si el contenido no resulta líquido.
- Quistes complejos: Se trata de quistes con paredes engrosadas en forma irregular y/o con nódulos murales, vascularizados en Doppler color, que se deben clasificar como BI-RADS 4. A veces los ecos en suspensión, detritus, o coágulos, secundarios a sobreinfección o punción, hacen sospechar una lesión sólida intraquistica⁽⁵³⁾. El Doppler color permite diferenciarlos⁽⁷⁾.

Los nódulos sólidos se catalogan como probablemente benignos, BI-RADS 3 en US, cuando no presentan hallazgos sospechosos y reúnen 1 a 3 criterios ecográficos de benignidad, descritos por Stavros (hiperecogenicidad, forma oval o 2-3 lobulaciones suaves, bordes lisos con pseudocápsula hiperecogénica).

Cuando existe correlación entre la mamografía y el ultrasonido, ambos BI-RADS 3, la probabilidad de encontrar cáncer, es muy baja: 1,3% en la serie de Sickles⁽⁵⁴⁾ en 4.533 nódulos controlados y de 1,7% en la serie de Varas, de 535 casos⁽⁵⁵⁾.

En este grupo se recomienda un control ecográfico a 6 meses y luego al año, durante al menos 2-3 años, lo que disminuye conside-

rablemente la morbilidad por biopsias de lesiones benignas.

Si durante el seguimiento se aprecia modificación del aspecto y sobre todo del tamaño de la lesión, se justificará la biopsia.

2. Nódulos BI-RADS 4 mamográficos:

Nódulos mamográficos indeterminados o sospechosos por su forma (lobulada, irregular) o por sus márgenes (irregulares, microlobulados, parcialmente mal delimitados). El riesgo de cáncer en este grupo es de 27% y alcanza a 43% si el nódulo se asocia a microcalcificaciones⁽⁵⁶⁾.

- La ecografía de complemento puede demostrar un conjunto de microquistes, situación en que ni la biopsia ni el seguimiento serán necesarios, ya que la lesión se reclasificará como BI-RADS 2.
- La ecografía puede indicar nódulo sólido indeterminado o sospechoso, según los criterios de Stavros⁽⁵⁷⁾ con un riesgo relativo de cáncer de 5% a 90% y guiar la biopsia percutánea (biopsia *core* o con Mammotome).
- En caso de nódulos mamográficos parcialmente mal delimitados, cuando los criterios ecográficos de benignidad están presentes, en ausencia de criterios de malignidad; la anomalía puede ser reclasificada como BI-RADS 3 y controlada con imágenes.
- Cuando un nódulo mamográfico de categoría BI-RADS 4 no tiene representación ecográfica, se debe biopsiar.

3. Nódulos BI-RADS 5 mamográficos: El rol de US en los nódulos mamográficos BI-RADS 5 (contornos irregulares, espiculados, con o sin microcalcificaciones o distorsión) es doble:

- por un lado, puede detectar focos adicionales, extensión intraductal y compromi-

so ganglionar. Al establecer multifocalidad, multicentricidad o bilateralidad en el preoperatorio, permite optar a una mejor estrategia terapéutica.

- por otro lado, hace posible la biopsia preoperatoria bajo guía ecográfica, dependiendo del protocolo de los grupos de trabajo. Esto puede aparecer como un procedimiento innecesario, puesto que de todas formas se realizará una cirugía y porque la biopsia rápida de los nódulos (al contrario de las microcalcificaciones), es fácil para el patólogo. Sin embargo, hoy en día, cuando las pacientes informadas prefieren participar cada vez más en la planificación de su tratamiento, las biopsias percutáneas ofrecen un diagnóstico y etapificación preoperatorio, que es percibido como positivo tanto por las pacientes como por los cirujanos.

B. Densificaciones asimétricas

Una densidad asimétrica o una densificación focal asimétrica se identifican por la lectura en espejo de la mamografía y se confirman con placas complementarias (compresión, magnificación, proyección lateral estricta). Estas pueden presentar bordes convexos o cóncavos y asociarse o no a microcalcificaciones y distorsión.

El interés de la ecografía complementaria es buscar una lesión asociada (área hipoecogénica, aumento de la vascularización, distorsión, etc) que da la posibilidad de biopsiar o marcar bajo US⁽⁵⁸⁾.

- En US se puede encontrar un islote de parénquima normal o con microquistes, conductos dilatados (foco de distrofia fibroquística)⁽⁵⁸⁾. En este caso un control con imágenes está recomendado; si durante el seguimiento la lesión progresa o se vuelve palpable, la biopsia será necesaria.
- En las densidades asimétricas de bordes cóncavos, sin microcalcificaciones (BI-

RADS 3), donde el US es normal, podría no ser necesario el seguimiento, puesto que el riesgo de encontrar un cáncer es muy bajo, menos de 0,6% en la serie de Sickles, en 500 densificaciones asimétricas BI-RADS 3⁽⁵⁹⁾ y de 0% en las de Orel y Vizcaino que suman 115 pacientes^(56,60).

C. Distorsiones de la arquitectura

En la mamografía las distorsiones aparecen con centro radiolúcido o con centro denso. Mediante el US y con el uso de los transductores actuales se logran identificar cada vez más, como tractos ecogénicos convergentes, asociados o no con otros hallazgos (áreas hipoecogénicas, sombra acústica, microcalcificaciones y vasos penetrantes)⁽⁵⁸⁾.

Las distorsiones, visibles en dos proyecciones (aunque el US se interprete como negativo) deben ir a cirugía, previa marcación radioquirúrgica.

- Las distorsiones visibles en US, no asociadas a hallazgos adicionales pueden ser marcadas con guía ecográfica en el preoperatorio. No se indicará biopsia percutánea por su alta tasa de subestimación histológica.
- Si la distorsión se asocia con signos adicionales (BI-RADS 5), entonces la biopsia percutánea (*core* o Mammotome) tiene utilidad, además de la marcación preoperatoria.
- Las distorsiones de centro radiolúcido, visibles en una proyección, con US negativo (BI-RADS 3), pueden ser controladas mamográficamente⁽⁵⁹⁾.

En mamas operadas, la cicatriz quirúrgica aparece como un área de distorsión arquitectural. El US con Doppler color, puede aportar en diferenciar la recidiva tumoral (neovascularización típica) de la cicatriz fibrosa (avascular), o reconocer un foco de necrosis grasa por su aspecto hiperecogénico⁽⁵⁸⁾.

D. Microcalcificaciones

Con transductores de alta resolución (10-14 MHz) se logra identificar cada vez más microcalcificaciones en US⁽⁶¹⁾. La detectabilidad depende del tamaño de los focos y de su asociación a alteraciones ecográficas (nódulos, conductos, quistes etc.).

En ciertos casos, esto permite recatalogar las microcalcificaciones, aumentando o disminuyendo el grado de sospecha. Por ejemplo, en caso de microcalcificaciones BI-RADS 3-5, cuando no se ha logrado demostrar la sedimentación en la placa lateral estricta mamográfica, si se correlaciona con lesiones quísticas, el US confirma su naturaleza secretora (lechada de cal intraquística o en conductos dilatados), reclasificándolas como BI-RADS 2; permitiendo así, evitar un seguimiento innecesario. El Doppler color, al provocar artefacto de centelleo, facilita la demostración de sedimento cálcico.

Por el contrario, la asociación de microcalcificaciones a conductos patológicos y a lesiones sólidas hipoeogénicas, vascularizadas, aumenta el grado de sospecha.

La identificación ecográfica de las microcalcificaciones es beneficiosa para la paciente ya que permite su marcación o biopsia bajo US (*core* o Mammotome), en forma más cómoda, rápida y sin irradiación (Tema de controversia). Otra gran ventaja que representa la guía ecográfica, es la posibilidad de biopsiar simultáneamente lesiones sospechosas, asociadas con las microcalcificaciones, ocultas en la mamografía, de manera más rápida, cómoda y con menor costo⁽¹⁴⁾.

IV. US y Doppler Color

En un intento por mejorar la caracterización de las lesiones hipoeogénicas detectadas en US, publicaciones recientes proponen el uso del Doppler color como un elemento adicio-

nal para evaluar el tipo de vascularización de los nódulos^(6,46,62,64).

Los factores angiogénicos secretados por los tumores malignos, estimulan el crecimiento de los vasos, generando una red vascular altamente densa en capilares, *loops* y *shunts* arteriovenosos⁽⁶³⁾.

El aumento del número de pedículos vasculares, la morfología característica de los neovasos y el curso que siguen (vasos penetrantes y/o ramificados) sugieren malignidad con sensibilidad de 50% - 90% y especificidad de 53% - 81%^(66,67,68).

La utilización del Doppler color no aumenta la tasa de detección de cáncer⁽⁶⁹⁾. Se aplica en lesiones ya detectadas en escala de grises.

La vascularización aumentada de un nódulo eleva el grado de sospecha e influye en la toma de decisión de estudio histológico⁽⁶⁴⁾. El carácter vascularizado de un nódulo como criterio de malignidad, tiene una sensibilidad de 36%, especificidad de 82%, VPP 67% y VPN 63% en el estudio de Moon⁽¹³⁾.

En la serie de Milz, de 400 nódulos biopsiados, el 45% de las lesiones benignas, el 80% de las malignas invasoras y el 25% de las malignas *in situ*, presentaron flujo⁽⁶²⁾.

Por el contrario, la ausencia de vascularización disminuye el grado de sospecha y permite plantear el seguimiento, en vez de la biopsia. De este modo, el Doppler color contribuye a diferenciar los nódulos sólidos sospechosos de los quistes de contenido espeso y evitar así biopsias y controles innecesarios⁽⁴⁸⁾.

Como línea de investigación, hay estudios que intentan aumentar la sensibilidad del Doppler color con inyección de medio de contraste⁽⁶⁷⁾. Se ha visto que éste aumenta la exactitud diagnóstica en 14%^(66,67,68). Sin embargo, esto agrega a la técnica características invasivas y por ende un riesgo adicional.

El impacto diagnóstico del US con *Doppler*, al detectar flujo y analizar la morfología vascular, es variable en los estudios actualmente disponibles, lo que hace indispensable estandarizar la técnica de evaluación, su análisis y los parámetros a considerar⁽⁹⁾.

Faltan aún estudios que entreguen mayor evidencia de su real aporte, mientras tanto su uso es optativo.

V. US y adenopatías

El compromiso metastásico macroscópico ganglionar provoca engrosamiento irregular de la corteza, reemplazando el hilio hiperecogénico por tejido tumoral hipoecogénico. Genera así un cambio en la forma de la adenopatía que se torna más redondeada. La presencia de microcalcificaciones intranodales y un patrón de vascularización periférico de tipo capsular, son patognomónicos para sospechar la presencia de metástasis⁽⁷⁰⁾.

El US permite el libre acceso a áreas no cubiertas por la mamografía, como las axilas, la región infraclavicular y las cadenas mamarias internas para evidenciar adenopatías patológicas. En condiciones de normalidad las adenopatías de las cadenas mamarias internas y las infraclaviculares son prácticamente invisibles por su diminuto tamaño. El aumento de volumen y su aspecto hipoecogénico las hace sospechosas de compromiso metastásico.

VI. Hallazgos incidentales en US

El uso sistemático del US mamario no sólo incrementa la detección de cánceres, sino también de lesiones benignas e indeterminadas^(5,17). Buchberger por ejemplo, además de los 40 cánceres, encontró en su serie 365 le-

siones benignas. El 60% corresponden a nódulos sólidos y 40% a quistes con contenido espeso, lo que condujo a un alto número de biopsias realizadas por lesiones benignas con una relación biopsia benigna *versus* maligna de 6,3 a 1⁽¹⁶⁾. En la serie de Stavros y de Crystal esta relación es de 1,9:1 y 3:1 respectivamente^(6,48).

Es importante considerar la ansiedad de la paciente, producida por la pesquisa y seguimiento de lesiones benignas y ponderar la relación costo-beneficio.

Para optimizar estos factores, es necesario mejorar la caracterización ecográfica de las lesiones detectadas, lo que permitirá disminuir biopsias innecesarias.

VII. Conclusiones

El gran potencial diagnóstico del US permite aumentar la sensibilidad y especificidad de la mamografía, tanto en caso de lesiones palpables, como no palpables en pacientes asintomáticas, sobre todo en mamas densas.

Su uso complementario hace posible reclasificar gran número de lesiones mamográficas y seleccionar aquellas pacientes que van a seguimiento o a biopsia.

Gracias al progreso tecnológico, el US actualmente detecta lesiones malignas ocultas a la mamografía y logra disminuir la tasa de cáncer intervalo, mejorando el pronóstico de estas pacientes.

No obstante, la técnica necesita ser normada y estandarizada, para poder recomendar su práctica sistemática, como *screening* de segundo nivel en mamas densas. Con equipos adecuados y con la aplicación rigurosa de la semiología ecográfica se logrará reducir los falsos positivos y aumentar el VPP del método.

Bibliografía

1. Skaane P. Ultrasonography as adjunct to mammography in the evaluation of breast tumors. *Acta Radiol Suppl* 1999;420,1-47.
2. Mendelson Ellen B. Capítulo 23 «Mama» (pags 751-790) en Rumack, Wilson, Charboneau: *Diagnóstico por US*. 2ª Edición.
3. K. Flobbe, P.J. Nelemansb, A.G.H. Kesselsc, G.L. Beetsd, M.F. von Meyenfeldtd, J.M.A. van Engels-hovena. The role of ultrasonography as an adjunct to mammography in the detection of breast cancer: a systematic review *Eur J Cancer*. 2002 May;38(8):1044-50.
4. Mehta TS Current uses of ultrasound in the evaluation of the breast. *Radiol Clin North Am*. 2003 Jul;41(4):841-56
5. Gordon Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin North Am*. 2002 May; 40 (3):431-41.).
6. AT Stavros, D Thickman, CL Rapp, MA Dennis, SH Parker, and GA Sisney. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions *Radiology*1995; 196: 123-134
7. Steyaert L. Doppler sonography in breast pathology. *JBR-BTR*. 2000 Jun; 83(3):121-
8. Kolb Thomas M, Jacob Lichy, and Jeffrey H. Newhouse. Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations. *Radiology* 2002 225: 165-175
9. Schroeder RJ, Bostanjoglo M, Rademaker J, Maeurer J, Felix R Role of power Doppler techniques and ultrasound contrast enhancement in the differential diagnosis of focal breast lesions. *Eur Radiol*. 2003 Jan;13(1):68-79. Epub 2002 Jun 07.
10. Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology* 1990; 177: 3051.
11. Malur S, Wurdinger S, Moritz A, Michels W, Schneider A. Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic resonance mammography. *Breast Cancer Res*. 2001;3(1):55-60. Epub 2000 Nov 02
12. Zonderland HM, Coerkamp EG, Vijver MJ, van de Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology* 1999, 213, 413-1422.
13. Moon Woo Kyung, MD, Jung-Gi Im, MD, Dong-Young Noh, MD and Man Chung Han Nonpalpable Breast Lesions: Evaluation with Power Doppler US and a Microbubble Contrast Agent-Initial Experience 1, *Radiology* 2000;217:849-854.
14. Soo MS, Baker JA, Rosen EL. Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Apr;180(4):941-8.
15. Fornage BD. Recent advances in breast sonography. *JBR-BTR*. 2000 Apr;83(2):75-80.
16. Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dunser M. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Oct;173(4):921-7.
17. Kaplan Stuart S, MD. Clinical Utility of Bilateral Whole-Breast US in the Evaluation of Women with Dense Breast Tissue. *Radiology* 2001;221:641-649
18. Berg WA, Gilbreath PL. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. *Radiology*. 2000 Jan;214(1):59-66.
19. Rahbar Guita, Angela C. Sie, Gail C. Hansen, Jeffrey S. Prince, Michelle L. Melany, Handel E. Reynolds, Valerie P. Jackson, James W. Sayre, and Lawrence W. Bassett Benign versus Malignant Solid Breast Masses: US Differentiation. *Radiology* 1999; 213: 889-894
20. Skaane P, Engedal K, Skjennald A. Interobserver variation in the interpretation of breast imaging. Comparison of mammography, ultrasonography, and both combined in the interpretation of palpable noncalcified breast masses. *Acta Radiol* 1997 Jul; 388(4Pt1); 497-502.
21. Birnholz JC. Sonic differentiation of cysts and homogeneous solid masses *Radiology* 1973 108: 699-702.)
22. Kaiser Jacqueline S, MD, Mark A. Helvie, MD, R. Lisa Blacklaw, RT(R) (M) and Marilyn A. Roubidoux, MD Palpable Breast Thickening: Role of Mammography and US in Cancer Detection 1. *Radiology* 2002;223:839-844
23. Huber S, Danes J, Zuna I, Teubner J, Medl M, Delorme S. Relevance of sonographic B-mode criteria and computer-aided ultrasonic tissue cha-

- racterization in differential/diagnosis of solid breast masses. *Ultrasound Med Biol.* 2000 Oct;26(8):1243-52.
24. Hook GW, Ikeda DM. Treatment of breast abscesses with US-guided percutaneous needle drainage without indwelling catheter placement. *Radiology.* 1999 Nov;213(2):579-82.
 25. Jay A. Baker and Mary Scott Soo. Breast US: Assessment of Technical Quality and Image Interpretation. *Radiology* 2002; 223: 229-238.
 26. Park JM, Yoon GS, Kim SM, Ahn SH. Sonographic detection of multifocality in breast carcinoma. *J Clin Ultrasound.* 2003 Jul-Aug;31(6):293-8
 27. Teh W, Wilson AR. The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *Eur J Cancer.* 1998 Mar;34(4):449-50.
 28. Ferris M. Hall and Stuart S. Kaplan. LETTERS TO THE EDITOR Screening Breast US • Dr Kaplan responds: *Radiology* 2002; 224: 930- 932.
 29. Levy M, Herman ZW, Tapper HR, et al. Bilateral whole breast sonography significantly enhances the mamographic detection of breast cancer. *Radiology* 2000;217(P):318.
 30. Kaplan ss. The clinical utility of bilateral whole breast ultrasound in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2000;217(P):318
 31. Kopans DB. Breast-cancer screening with ultrasonography. *The Lancet* 1999 Dec 18-25; 354(9196):2096-7
 32. Moy Linda, Priscilla J. Slanetz, Richard Moore, Sameer Satija, Eren D. Yeh, Kathleen A. McCarthy, Deborah Hall, Mary Staffa, Elizabeth A. Rafferty, Elkan Halpern, and Daniel B. Kopans. Specificity of Mammography and US in the Evaluation of a Palpable Abnormality: Retrospective Review. *Radiology* 2002 225: 176-181
 33. Alexander Hlawatsch, Andrea Teifke, Marcus Schmidt, and Manfred Thelen Preoperative Assessment of Breast Cancer: Sonography Versus MR Imaging *AJR* 2002;179:1493-1501
 34. Polednak AP. Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection, and survival.. *Surgery.* 2003 Apr;133(4):383-9.
 35. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalrie R, et al. The prognostic significance of late recurrence after breast-conserving therapy. *Int Radiat oncol Biol Phys* 1990; 18:87-93
 36. Fisher ER, Sass R, Fischer B, et al. Patological findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (projected 6), II: relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57: 1717-24
 37. Kraemer O, Anderson M, Siim E. Breast reconstruction and tissue expansion in irradiated vs. not irradiated women after mastectomy. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1996;30:201-6
 38. Mendelson MT, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen-detected cancers *J Nat Cancer Inst* 2002 Jul 92 (13): 1081-7.
 39. Van Gils CH, Otten JD, Hendriks JH, Holland R, Straatman H, Verbeek AL. High mammographic breast density and its implications for the early detection of breast cancer. *J Med Screen.* 1999; 6(4):200-4.
 40. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, Giles GG, Trichler D, Chiarelli A, Yaffe MJ, Hopper JL. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Sep 19; 347 (12): 886 -94.
 41. Leconte Isabelle, Chantal Feger, Christine Galant, Martine Berlière, Bruno Vande Berg, William D'Hoore, and Baudouin Maldague Mammography and Subsequent Whole-Breast Sonography of Nonpalpable Breast Cancers: The Importance of Radiologic Breast Density. *AJR* 2003;180:1675-1679.
 42. Stomper PC et al. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Nov;167(5):1261-5.
 43. Meyer NE et al. Impact du traitement hormonal substitutif de la ménopause sur la lecture des mammographies de dépistage. *J Radiol* 2001;82:653-9
 44. Seradour B, Esteve J, Heid P, Jacquemier J. Hormone replacement therapy and screening mammography: analysis of the results in the Bouches du Rhone programme. *Med Screen.* 1999;6(2): 99-102.
 45. Majid AS, de Paredes ES, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. *Radiographics.* 2003 Jul-Aug;23(4):881-95
 46. Birdwell Robyn L, Ikeda DM, O'Shaughnessy KF, and Sickles EA. Mammographic Characteristics of 115 Missed Cancers Later Detected with Screening Mammography and the Potential Utility of Com-

- puter-aided Detection. *Radiology* 2001; 219: 192-202
47. David P. et al: Cancers infracentimétriques du sein: valeur primordiale de l'échographie. *J Le Sein*, 2002, t 12, n°3, pp.213-223
 48. Crystal Pavel, Selwyn D. Strano, Semyon Shcharynski, and Michael J. Koretz. Using Sonography to Screen Women with Mammographically Dense Breasts. *AJR* 2003;181:177-182.
 49. Saarenmaa I. et al. The visibility of cancer on earlier mammograms in a population-based screening programme. *Eur J Cancer* 1999 Jul;35(7):1118-22
 50. Tartter et al.: Mammographically Occult Breast Cancer. *Breast J.* 1999, Jan;5(1):22-25
 51. Aguirre B, Cifras P, Garrido C. Clasificación de BI-RADS en las mamografías del Hospital clínico de la Universidad de Chile. *Revista Chilena de radiología.* 2000; 6(4):148-150
 52. T.Stavros.. Categorical Course in Diagnostic Radiology. Findings at US-What Do They Mean? *RSNA* 2002;pp 263-281
 53. Venta LA, Kim JP, Pelloski CE, Morrow M. Management of complex breast cysts. *AJR* 1999;173:1331-1336
 54. Sickles E.A. Probably benign breast lesions: When should follow-up be recommended and what is the optimal follow-up protocol? *Radiology* 1999;213:11-14
 55. Varas X, Leborgne F, Leborgne JH. Nonpalpable probably benign lesions: role of follow-up mammography. *Radiology* 1992;184:409-414
 56. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan D. Bi-Rads categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* 1999;211:845-850.
 57. T Stavros, S Parker, A Kluss, T. Keske Markus Stuhmann, Ramon Aronius, and Michael Schietzel *Radiology* *Imagin Associates, Englewood, CO. Tumor Vascularity of Breast Lesions: Potentials and Limits of Contrast-Enhanced Doppler Sonography.* *AJR* 2000;175:1585-1589
 58. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chauvel C, Dausse F. Place de l'échographie dans le dépistage du cancer du sein. *J. Le Sein* 2003; t. 13, n° 2, pp. 127-134.
 59. Sickles EA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3,184 consecutive cases. *Radiology*, Vol 179, 463-468
 60. Vizcaino I, Gadea L, Andreo L, Salas D, Ruiz-Perales F, Cuevas D, Herranz C, Bueno F; Short-term follow-up results in 795 nonpalpable probably benign lesions detected at screening mammography. *Radiology.* 2001 May;219(2):475-83
 61. Weinstein SP, Seghal C, Conant EF, Patton JA Microcalcifications in breast tissue phantoms visualized with acoustic resonance coupled with power Doppler US: initial observations. *Radiology.* 2002 Jul;224(1):265-9
 62. Miltz P, Lieneman A, Kessler M, Reiser M. Evaluation of breast lesions by power Doppler sonography. *Eur. Radiol.* 2001; 11:547-554
 63. Osanai T, Wakita T, Gomi N, Takenaka S, Kakimoto M, Sugihara K. Correlation among intratumoral blood flow in breast cancer, clinicopathological findings and Nottingham Prognostic Index. *Jpn J Clin Oncol.* 2003 Jan;33(1):14-6.
 64. Steyaert L, Rigauts H. informations diagnostiques complémentaires de l'écho-doppler. *J. Le Sein*, 2003, t. 13, n°2, pp.150-154
 65. Lee SW, Choi HY, Baek SY, Lim SM Role of color and power doppler imaging in differentiating between malignant and benign solid breast masses. *J Clin Ultrasound.* 2002 Oct;30(8):459-64
 66. Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Kramer S, Lell M, Bautz W. Scar or recurrence—comparison of MRI and color-coded ultrasound with echo signal amplifiers *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 2002 Nov;174(11):1395-401.
 67. Kook SH, Kwag HJ. Value of contrast-enhanced power Doppler sonography using a microbubble echo-enhancing agent in evaluation of small breast lesions. *J Clin Ultrasound.* 2003 Jun;31(5):227-38
 68. Cosgrove DO, JC Bamber, JB Davey, JA McKinna, and HD Sinnett Color Doppler signals from breast tumors. *Work in progress Radiology* 1990; 176: 175-180
 69. Madjar H. Breast examinations with continuous wave and color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992 May 1;2(3):215-20
 70. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chauvel C, Héry MD. Diagnostic echographic ganglionnaire axillaire. *J. Le Sein* 2000;10 230-236