

Tomosíntesis digital de mama

Informe de síntesis de tecnología
emergente

Digital tomosynthesis of the
breast. *Abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2010 / 2-6

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Ministerio de Economía y Competitividad
IIS
Alf. Aguirre & Paredes
Instituto
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Plan de Calidad
del Sistema
Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
COMISIÓN DE SALUD

Tomosíntesis digital de mama

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Digital tomosynthesis of the
breast. *Abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2010 / 2-6

Botello Díaz, Blanca

Tomosíntesis digital de mama. Blanca Botello Díaz y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2012.

74 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias de la mama / radiografía 2. Neoplasias de la mama / diagnóstico 3. Intensificación de imagen radiográfica I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad.

Autores: Blanca Botello Díaz y Aurora Llanos Méndez.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta
4107 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-96990-96-8

NIPO: 725-12-011-1 (MEC); 680-12-007-8 (MSSSI)

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Tomosíntesis digital de mama

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Digital tomosynthesis of the
breast. *Abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2010 / 2-6

Conflicto de Interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Ha sido revisor de este trabajo Dr. Emilio Olloqui Martín. *Radiólogo, Jefe de la Unidad de Patología de la Mujer. Unidad de Gestión de Diagnóstico por la Imagen (UDI). Hospital de la Mujer, H.U.V. Rocío. Sevilla.*

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones.

Los contenidos de este informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores y evaluadores.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	8
Puntos clave.....	11
Key points	13
Descripción de la tecnología.....	15
Características clínicas	21
Justificación	27
Objetivos	29
Metodología	31
1. Búsqueda.....	31
2. Criterios de selección de los artículos recuperados.....	32
Resultados	33
Resultados	47
Aspectos económicos	57
Discusión	59
Referencias	63
Anexos	69
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	69
Anexo 2. Diagrama de recuperación de artículos	71
Anexo 3. Herramienta QUADAS	72
Anexo 4. Herramienta CASPE	73

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Descripción de los estudios de validez diagnóstica.....	39
Tabla 2. Descripción de estudio sobre la concordancia en la medición tumoral	41
Tabla 3. Resultados de validez diagnóstica con clasificación BI-RADS™ convencional (BI-RADS™ positivo 0, 4, 5).....	48
Tabla 4. Resultados de validez diagnóstica con clasificación BI-RADS™ no convencional (BI-RADS™ positivo 0, 3, 4, 5)	48
Figura 1. Análisis de Bland-Altman para la concordancia entre la tomosíntesis digital y la anatomía patológica	50

Puntos clave

- La tomosíntesis digital se plantea como complemento y/o alternativa a la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama tanto en programas de cribado como en mujeres con sospecha clínica.
- La búsqueda sistemática realizada con el objetivo de valorar la efectividad y seguridad de la tomosíntesis digital comparada con la mamografía o con la anatomía patológica permitió recuperar 5 informes de síntesis y 5 artículos originales.
- De los estudios originales recuperados, 4 de ellos fueron estudios de pruebas diagnósticas dirigidos al diagnóstico de cáncer de mama y el restante estudió la concordancia entre la tomosíntesis y la mamografía en la medición del tamaño tumoral.
- Por lo general, la calidad de los trabajos fue moderada aunque presentaron problemas metodológicos relacionados con el doble *gold standard* en la prueba de referencia, con el espectro de pacientes o con las pérdidas en el seguimiento. Los resultados pudieron ser extrapolados, no obstante, hay que tener en cuenta factores como la baja incidencia de cáncer de mama en España respecto a otros países europeos y la falta de información detallada en los estudios sobre la representatividad poblacional y los factores de riesgo.
- Los estudios que siguieron la clasificación **convencional** de diagnóstico de cáncer de mama obtuvieron cifras de sensibilidad, especificidad, cociente de verosimilitud positivo y negativo que oscilaron entre 80-90%, 67,4-96%, 2,76-20,16 y 0,15-0,20, respectivamente. Al realizar el análisis según la clasificación **no convencional** mostraron cifras de sensibilidad, especificidad, cociente de verosimilitud positivo y negativo que oscilaron entre 90,9-92,9%, 64,4-84,4%, 2,58-5,95 y 0,08-0,11, respectivamente. Además el estudio que evaluó el rendimiento de la prueba entre la tomosíntesis y la mamografía digital obtuvo un área bajo la curva de 0,81 (IC_{95%}: 0,67-0,90), superior al calculado para otras comparaciones.
- Uno de los estudios obtuvo una mejor concordancia de la tomosíntesis con el tamaño tumoral (obtenido por anatomía patológica) que por otras técnicas, siendo el coeficiente de correlación de Pearson 0,86

($p < 0,001$) y la media de las diferencias obtenida en el análisis de Bland-Altman de $-1,5\% \pm 5\%$. Además, se obtuvo coincidencia con la clasificación TNM, donde el 79% de los estadios T esperados coincidieron con los observados con la tomosíntesis.

- Los hallazgos en los estudios sugieren la utilidad en el diagnóstico del cáncer de mama. No obstante, respecto a la utilización de la tomosíntesis digital como prueba de cribado en población general, no existió evidencia para definir su efectividad aunque actualmente existen estudios en marcha.

Key points

- Digital tomosynthesis is presented as a complement and / or alternative to mammography in the diagnosis of breast cancer both in screening programmes and in women with clinical suspicion.
- The systematic search, conducted with the aim of assessing the efficacy and safety of digital tomosynthesis compared with mammography or with anatomical pathology, recovered 5 summary reports and 5 original articles.
- Of the original studies, 4 were on tests aimed at breast cancer diagnosis and the other studied the correlation between tomosynthesis and mammography in the measurement of tumour size.
- In general, the quality of work was moderate although presenting methodological problems related to the double gold standard reference test, with the spectrum of patients or with losses in follow up. The results could be extrapolated; nevertheless, factors must be taken into account such as the low incidence of breast cancer in Spain compared to other European countries, and the lack of detailed information in the studies on the representativeness of the population and the risk factors.
- The studies that followed the conventional classification of breast cancer diagnosis obtained figures for sensitivity, specificity, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio that ranged from 80 to 90%, 67.4 to 96%, 2.76 to 20.16 and 0.15 to 0.20, respectively. The analysis using non-conventional classification showed levels of sensitivity, specificity, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio ranged from 90.9 to 92.9%, 64.4 to 84.4%, 2.58 to 5.95 and 0.08 to 0.11, respectively. In addition, the study that assessed the test performance between digital tomosynthesis and mammography obtained an area under the curve of 0.81 (95% CI: 0.67-0.90), higher than that calculated for other comparisons.
- In one of the studies there was a better match of tomosynthesis with tumour size (obtained by anatomical pathology) than with other techniques, with the Pearson correlation coefficient of 0.86 ($p < 0.001$) and the mean of the differences obtained in the Bland-Altman analysis of $-1.5\% \pm 5\%$. In addition, agreement was found with the TNM

classification, where 79% of the expected T stages coincided with those seen with tomosynthesis.

- The findings in the studies suggest usefulness in the diagnosis of breast cancer. However, with regard to the use of digital tomosynthesis as a screening test in the general population, there was no evidence to determine its effectiveness, but there are current ongoing studies.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Tomosíntesis digital:

Las casas comerciales que fabrican esta tecnología son las siguientes:

- Hologic, Inc.
- General Electric Healthcare
- Siemens Medical Solutions
- XCounter AB
- Sectra AB
- Dexela

Descripción de la tecnología

La tomosíntesis digital (TD) de mama es una técnica de imagen tridimensional basada en una modificación de la mamografía digital. El sistema consta de un tubo de rayos X instalado en un sistema rotacional, que gira a lo largo de un determinado ángulo que puede alcanzar desde los 15° a los 50°¹⁻⁵. Este movimiento permite tomar de 60 a 70 proyecciones en dos dimensiones (en 10-20 segundos) para crear tomogramas (también llamados cortes o *slices*) de 1 mm en cualquier plano, lo cual permite la reconstrucción anatómica de la mama en 3D. Las imágenes obtenidas se pueden presentar en cortes individuales como en la mamografía digital —craneocaudales, oblicuos o laterales— o como archivo de vídeo^{1,4,6,7,9}. La reconstrucción tridimensional permite eliminar las opacidades y la superposición de tejido que pueden conducir a error en el diagnóstico.

En la actualidad, las distintas marcas comerciales presentan una máquina específica para la tomosíntesis digital de mama y/o la adaptación de la mamografía digital a la tomosíntesis. En el primer caso, el equipo se compone de un soporte general y de la estación de trabajo computarizada. El soporte general tiene unida una plataforma donde se ubica el tubo de rayos X con el sistema rotacional, la base para colocar la mama de la paciente (existen palas de compresión mamaria) y el detector de la imagen⁴. Las medidas que alcanzan son 235 cm de altura y 117,5 cm de anchura⁹.

La segunda opción, es decir, la adaptación de la mamografía digital a la tomosíntesis, vendría determinada por la compatibilidad de los sistemas utilizados. La mamografía digital⁹ necesita que la técnica utilizada sea de campo completo (MDCC ó FFDM de *full field digital mammograph*, en inglés)¹⁰. El sistema MDCC y la tomosíntesis digital utilizan una estación digital de trabajo común, la cual permite que la MDCC pueda ser adaptada (siempre que ambas sean del mismo fabricante y si lo permite su configuración^{6,11}). Además, sería necesario añadir un nuevo dispositivo que permita el movimiento de rotación del tubo de rayos X alrededor de la mama¹⁰.

La técnica, al igual que en la mamografía convencional, requiere la colocación y compresión de la mama de la paciente⁴. Sin embargo, hay discrepancias en lo que respecta al grado de compresión, ya que algunos autores afirman que la tomosíntesis digital somete a la paciente a menor compresión que la mamografía convencional⁶.

Estado de desarrollo de la tecnología

La tomosíntesis digital de mama obtuvo la marca CE (Conformidad Europea) en 2008 para su distribución comercial. La técnica estaba siendo revisada para su precomercialización en abril de 2010 por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA)^{6,11}.

Difusión

La tomosíntesis digital de mama se encuentra comercializada en Europa aunque se desconoce su uso real en los países europeos. No se encuentra disponible en Estados Unidos, Canadá ni China.

En España no se ha introducido en el Sistema Nacional de Salud pero se desconoce si se utiliza en el ámbito de la sanidad privada.

Tecnologías alternativas

Diagnóstico por la imagen

Mamografía

Prueba utilizada tanto para el diagnóstico de cáncer de mama como para el cribado de base poblacional. Existen diversos tipos de mamografía, aunque las más establecidas en la práctica clínica son la convencional y, más recientemente, la digital. Con el fin de ayudar al radiólogo a identificar imágenes sospechosas en la mamografía, aparecen los sistemas de diagnóstico asistido por ordenador (CAD, del inglés *Computer Assisted Diagnosis*). Los sistemas CAD se han utilizado tanto con la mamografía convencional como con la digital^{10,12} y se ha sugerido su uso tanto en el diagnóstico como en los programas de cribado. Sin embargo, la evidencia disponible en la actualidad es insuficiente para establecer conclusiones sobre el efecto de su utilización^{10,12}.

1. Mamografía convencional

La mamografía convencional utiliza sistemas de pantalla-película (*film screen mammography*) cuyo mecanismo de acción consiste en el paso —a través del tejido mamario— del haz de rayos X, el cual incide sobre la pantalla provocando una reacción química en la película que se procesa y se muestra como una imagen en escala de grises¹². Aunque se obtiene una imagen de alta resolución, al no acompañarse de un adecuado contraste, algunas lesiones podrían no detectarse. Es por esto por lo que la mamografía convencional no detecta todos los cánceres de mama y presenta una sensibilidad limitada en la detección de tumores en mujeres con mamas radiográficamente densas. Por otro lado, la imagen obtenida no puede modificarse y su transmisión y almacenamiento genera problemas. Sin embargo, es un sistema económico y eficaz y ha contribuido de forma importante a la detección temprana de estos tumores y consecuentemente de sus opciones terapéuticas¹⁰.

2. Mamografía digital

En sus orígenes, la mamografía digital realizaba copias digitalizadas de las mamografías convencionales. La técnica que se utiliza habitualmente es la MDCC que convierte los fotones de rayos X en señales eléctricas para

producir una imagen. Los estudios comparativos entre la mamografía convencional y la MDCC indican que la validez diagnóstica es similar^{12,13}. Sin embargo, los resultados del estudio DMIST¹³ 2005 indican una mayor validez de la MDCC en el diagnóstico de cáncer en mujeres <50 años, mujeres con mamas densas y mujeres pre o perimenopaúsicas.

El desarrollo de la imagen digital presenta como principal ventaja la separación de cada uno de los procesos relacionados con el procedimiento (adquisición, procesamiento y presentación de las imágenes). Estas características permiten la optimización individual de cada una de las partes del proceso, de manera que hay una menor exposición a radiación en pacientes con mayor densidad mamaria, se eliminan los artefactos causados por el procesamiento, se pueden almacenar las imágenes en múltiples formatos y transmitir las electrónicamente.

Otra de las ventajas que aporta es su rapidez con menor duración del examen a cada paciente, que podría conllevar un beneficio operativo al diagnosticar mayor volumen de pacientes en un periodo de tiempo similar¹⁰.

3. Mamografía digital con contraste (*Contrast Enhanced Mammography*)

Innovación realizada sobre la mamografía digital que consiste en la administración de un contraste que permite la visualización de la red vascular, aumentada en el tejido tumoral⁸.

4. Mamografía con emisión de positrones

La mamografía con emisión de positrones es una nueva modificación de la tomografía con emisión de positrones (PET) de aplicación específica en la mama¹⁴. Estudios recientes^{15,16} encuentran una alta sensibilidad y especificidad para cánceres mamarios pequeños.

Ultrasonidos

La principal utilidad de los ultrasonidos es su uso en el seguimiento de una mamografía anormal en el cribado. Además de ser usado para evaluar masas o asimetrías, puede diferenciar masas sólidas de quistes. Está indicada como prueba de imagen de primera línea en mujeres embarazadas, mujeres menores de 30 años con síntomas focales en la mama y en mujeres con reconstrucción mamaria (postmastectomía) con lesiones recurrentes palpables u ocultas para guiar en la biopsia¹⁴.

Resonancia magnética

La resonancia magnética con contraste con gadolinio muestra una descripción más extensa de la enfermedad (extensión local del tumor, presencia de lesiones no detectadas o accidentales) cuando hay discrepancias entre el examen clínico, la mamografía y los ultrasonidos, para así planificar mejor el tratamiento¹⁷. Además, se utiliza para mujeres con cáncer invasivo si la densidad mamaria impide una evaluación mamográfica adecuada¹⁷ y para mujeres con cáncer lobulillar invasivo donde se considere la cirugía conservadora¹⁷. En estos casos ofrece una sensibilidad de 91 a 100%¹².

Técnicas mixtas

La combinación de las imágenes de la mamografía con datos de otras modalidades podría permitir una mayor precisión en la caracterización de las lesiones mamarias y una mayor precisión en el diagnóstico⁸. Como por ejemplo, la fusión de la mamografía con RM, la fusión de la cámara de escintimamografía —técnica de medicina nuclear— con la mamografía o la combinación de los ultrasonidos con la mamografía.

Diagnóstico por anatomía patológica

El diagnóstico definitivo de cáncer de mama, ya sea derivado de una prueba de cribado anómala o de la sospecha clínica, se realiza con la anatomía patológica¹⁸.

La anatomía patológica de una muestra de tejido sospechoso de tumor es la prueba de referencia (*gold standard*) en el diagnóstico del cáncer de mama. La obtención de la muestra se puede realizar mediante biopsia por aspiración de aguja fina, por aguja gruesa o por biopsia quirúrgica.

- La punción aspiración por aguja fina (PAAF) es una técnica rápida y fácil. Presenta una alta sensibilidad y especificidad cuando es realizada por anatomopatólogos expertos.
- La punción aspiración con aguja gruesa ofrece un diagnóstico histológico más definitivo, que permite además la distinción entre cáncer *in situ* y cáncer invasivo.

- La biopsia quirúrgica se utiliza cuando no es factible la realización percutánea guiada por la palpación o por la imagen.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Diagnóstica.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalaria y ambulatoria.

Indicaciones

La indicación principal es el diagnóstico de cáncer de mama tanto en población general, dentro de los programas de cribado poblacional, como en mujeres con sospecha médica.

Cáncer de mama y su clasificación

La historia natural del cáncer de mama tiene una fase preclínica detectable con una duración de 1 a 3 años¹⁰. La mayoría de los cánceres de mama son detectados mediante una mamografía anómala. No obstante, la confirmación diagnóstica requiere la realización de otras pruebas que determinarán la necesidad de biopsia.

Una vez confirmado el diagnóstico, el tumor se clasifica según sea o no invasor, el tipo histológico y según la clasificación TNM.

Clasificación en función del carácter invasivo o no del tumor

- Carcinoma *in situ*. Las células tumorales aparecen en la zona ductal o lobulillar mamaria y no hay evidencia de invasión en el estroma.
- Carcinoma invasivo, invasor o infiltrante. Las células tumorales invaden el estroma mamario con capacidad metastásica. En los

carcinomas invasivos, el carcinoma ductal representa el 70-80% mientras que el carcinoma lobulillar representa el 5-10%^{19,20}.

Clasificación en función de la histología

Tradicionalmente se clasifican a los carcinomas como ductales, lobulillares, medulares, inflamatorios, mucinosos, papilares y tubulares, escamosos, entre los principales tipos histológicos²¹.

Clasificación TNM

La clasificación TNM permite conocer la extensión de la enfermedad, según el tamaño tumoral (T), el grado de afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) junto con la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M)²¹. Los estadios de la clasificación son:

- Estadio 0: T *in situ* N0 M0.
- Estadio I: T1 N0 M0
- Estadio IIA: T2 N0 M0 y T1-0 N1 M0
- Estadio IIB: T2 N1 M0 y T3 N0 M0
- Estadio IIIA: T2-0 N2 M0 y T3 N2-1 M0
- Estadio IIIB: T4 N2-0 M0
- Estadio IIIC: Cualquier T N3 M0
- Estadio IV: Cualquier T y N M1

Factores de riesgo

Muchos factores han sido asociados con el cáncer de mama como la edad, sexo, raza, antecedentes personales, factores genéticos y antecedentes familiares de cáncer de mama, hormonales, estilos de vida y exógenos químicos y ambientales¹⁰.

El incremento del riesgo para desarrollar el cáncer de mama se relaciona con situaciones de la historia reproductiva y estilos de vida, incluida la dieta que modifica el nivel endógeno hormonal²². El cáncer de mama tiene una gran influencia hormonal por lo que se asocia a situaciones como menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad,

edad tardía del primer parto y obesidad en mujeres posmenopáusicas (que suponen una mayor exposición de la glándula mamaria a los estrógenos circulantes^{10,23}).

No obstante, en la actualidad, entre el 70% y el 80% de todos los cánceres mamarios aparecen en mujeres sin factores de riesgo explicables, siendo solamente entre un 5% y un 10% las mujeres que tiene un origen genético por poseer los genes mutados BRCA1 y BRCA2^{10,23}.

Estrategias para el cribado

Según la estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud se garantiza la existencia de programas de cribado de base poblacional en mujeres de 50 a 69 años con la mamografía como test utilizado. Además de un seguimiento específico de mujeres con antecedentes personales de carcinoma lobulillar *in situ* o hiperplasia epitelial atípica y a mujeres con un riesgo hereditario elevado de padecer el tumor²⁴.

Clasificación radiológica según el sistema BI-RADS®

El sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) es una herramienta diseñada para estandarizar el informe mamográfico^{14,25}. El sistema consta de varias secciones, que desde el punto de vista práctico se pueden agrupar en descripción de lesiones mamográficas (parámetros de las masas, de las calcificaciones, casos especiales encontrados y hallazgos asociados) y las recomendaciones en función del grado de sospecha de malignidad. El sistema BI-RADS define 7 categorías de sospecha, una de ellas (categoría 0) con una evaluación incompleta —categoría utilizada principalmente en el cribado que necesita más información para determinar la actitud clínica y/o diagnóstica pertinente— y el resto, con evaluaciones completas. Las categorías se describen a continuación.

BI-RADS 0

- Descripción: evaluación incompleta, se necesitan nuevas pruebas de imagen y/o mamografías previas. Las proyecciones no aportan información suficiente para dar una conclusión. La evaluación incompleta puede deberse a factores técnicos (posición incorrecta, movimiento), a que la lesión necesite otras proyecciones distintas a las estándares o a la falta de

disponibilidad de mamografías previas para establecer la estabilidad de la lesión para que sea confirmada como estable.

- Recomendación: “necesita evaluación adicional”, la paciente será avisada para que se le realicen proyecciones adicionales mamográficas y/o ultrasonidos o para que aporte mamografías previas. Esta categoría es utilizada en el cribado poblacional.

BI-RADS 1

- Descripción: evaluación negativa, no presenta anormalidades.
- Recomendación: “seguimiento a intervalo normal”.

BI-RADS 2

- Descripción: evaluación con hallazgos benignos, aparecen nódulos benignos-fibroadenomas, quistes, formación vascular o calcificaciones parenquimales.
- Recomendación: “seguimiento a intervalo normal”.

BI-RADS 3

- Descripción: evaluación con hallazgos probablemente benignos, la lesión —parénquima con asimetría, calcificaciones o nódulo— tiene un porcentaje de malignidad menor al 2%.
- Recomendación: “seguimiento a intervalo corto”, la mujer tendrá un seguimiento con mamografía y/o ultrasonido a los 6 meses y anualmente durante el primer y segundo año. Durante este seguimiento la lesión podrá cambiar de categoría si es claramente benigna (BI-RADS 2) o si es sospechosa o sugestiva de malignidad (BI-RADSTM 4 ó 5).

BI-RADS 4

- Descripción: evaluación con sospecha de anormalidad, existe sospecha de malignidad entre el 2%-9% (4A), el 10%-49% (4B) y el 50%-94% (4C). Estos hallazgos pueden ser compatibles con un carcinoma ductal in situ y con un carcinoma invasivo.
- Recomendación: “la biopsia debe ser considerada”.

BI-RADS 5

- Descripción: evaluación con alta sugestividad de malignidad (sospecha clínica superior al 95%). Las lesiones tienen imágenes

típicas —espiculaciones, calcificaciones pleomórficas, retracción de la piel—.

- Recomendación: “deberían aplicarse las acciones apropiadas”, en estas mujeres se llevará a cabo el examen clínico correspondiente y se realizará la anatomía patológica.

BI-RADS 6

- Descripción: esta categoría se refiere a la evaluación mamográfica en mujeres con diagnóstico confirmado de cáncer previa a la instauración del tratamiento definitivo -exéresis quirúrgica, radioterapia, quimioterapia o mastectomía-. El resultado de dicho examen correspondiente a esta categoría sería hallazgos benignos, ya sea en la mama afectada o en la contralateral, que no requieren actuaciones posteriores.
- Recomendación: “cáncer conocido sin otros hallazgos adicionales”. Si hubieran aparecido otros hallazgos adicionales se habría cambiado de categoría.

El sistema BI-RADS clasifica como examen positivo del diagnóstico mamográfico las categorías BI-RADS 4 y 5, y como negativo las categorías 1, 2 y 3. La clasificación del cribado según las categorías BI-RADS para los exámenes positivos incluye también a las evaluaciones incompletas (BI-RADS0).

Además, analiza el patrón glandular mamario, considerando cuatro tipos: graso, glandular disperso, heterogéneamente denso y extremadamente denso.

Número de pacientes

Globalmente, el cáncer de mama es el cáncer más frecuente entre las mujeres, representando el 23% de todos los cánceres femeninos que son diagnosticados cada año. Se estima una incidencia mundial de 1,1 millones de casos nuevos cada año, estimándose 1.292.000 casos nuevos en 2008²⁰.

El Norte y Oeste de Europa se encuentran entre las regiones con mayor tasa de incidencia de cáncer de mama ajustada por edad (84-90 casos/100.000 habitantes en 2008)²⁷. En la Unión Europea (EU-27) se estimó una incidencia de 77,1 casos/100.000 habitantes en el año 2008²⁷. En España, la tasa de incidencia de cáncer ajustada por edad en 2008 fue de 61 casos por 100.000 mujeres²⁷, la más baja de la Unión Europea y al igual que

otros países occidentales, ha experimentado un aumento considerable entre las décadas del 70 al 90²³.

En España se diagnostican unos 16.000 casos anuales²³ con una prevalencia a los 5 años de 67.613 casos²³. En el año 2002, la tasa de incidencia ajustada (utilizando como referencia la población mundial) era de 76 casos nuevos por 100.000 mujeres y año¹⁰.

Además de ser un importante problema en cuanto a magnitud de la enfermedad, el cáncer de mama es, actualmente, una importante causa de mortalidad entre las mujeres. En los países desarrollados se encuentra como primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres seguido del cáncer de pulmón y colorrectal. Sin embargo, en los países no desarrollados se encuentra en el segundo lugar tras el cáncer de cérvix. En 2002 se estimaron 410.000 muertes en todo el mundo²⁰.

En España, se producen anualmente alrededor de 6.000 muertes secundarias a neoplasia maligna de mama, con una tendencia estable desde 1997^{10,20}. Por edades, los grupos que soportan una mayor mortalidad por cáncer de mama son aquellos comprendidos entre los 65 y los 89 años, con un pico máximo entre los 75 y los 79 años¹⁰.

En el año 2002 fue también la primera causa de muerte prematura en las mujeres de 35 a 64 años, con una tendencia creciente desde mitades de la década de los 80 hasta mitades de los 90 y decreciente desde el año 1995. Sin embargo, las tasas de mortalidad han ido decreciendo desde 1975 atribuible al incremento del cribado y a las nuevas terapias¹⁰.

Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

El cribado del cáncer de mama se inició en España en 1990. Tras la experiencia de la última década, existen pruebas razonables para poder recomendar el cribado de cáncer de mama en mujeres de 50-69 años. Sin embargo, persiste una zona de incertidumbre científica donde se debaten aspectos como la efectividad en mujeres menores de 50 años y el impacto de nuevas técnicas diagnósticas¹⁰.

La prueba de cribado y diagnóstico utilizada hasta ahora ha sido la mamografía. No obstante, se han ido incorporando mejoras como la mamografía digital que ofrece ventajas operativas además de la oportunidad para incorporar nuevas aplicaciones informáticas. Una de estas modificaciones a esta técnica es la tomosíntesis digital¹². Su potencial utilidad estaría relacionada con una mejora en la calidad de la imagen, traducida en un aumento de la validez de la prueba tanto para el cribado como para el diagnóstico del cáncer de mama.

Andalucía está adquiriendo mamógrafos digitales por su potencial utilidad en cuanto a reducción de costes por la disminución del tiempo para el diagnóstico y la facilidad de almacenamiento de la historia mamográfica, entre otros aspectos²⁷. En este contexto de incorporación de nuevas modalidades diagnósticas y dado el cambio que podría suponer su incorporación a las pruebas de cribado y de diagnóstico, se justifica la revisión de la evidencia disponible sobre la tomosíntesis digital de mama.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la tomosíntesis digital comparada con la mamografía –convencional o digital– o anatomía patológica en el diagnóstico del cáncer de mama?

Los objetivos específicos se centran en valorar la efectividad y seguridad de la tomosíntesis digital de mama en términos de precisión y/o validez de la prueba: sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad.

Metodología

1. Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar estudios de pruebas diagnósticas. Las siguientes bases de datos referenciadas fueron consultadas sin límite de tiempo hasta mayo de 2010: MedLine, EMBASE, Scopus y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (Euroscan), en la *Food and Drug Administration* (FDA) y en el registro de ensayos clínicos norteamericano *ClinicalTrials.gov*^a. Además se buscó en el *Metaregister of Controlled Trials*^b y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se realizó una revisión manual en los sitios web de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad y Política Social, la OMS, los *Centers for Disease and Prevention Control* (CDC), *The Emergency Care Research Institute* (ECRI), HAYES, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y páginas comerciales relacionadas con la tecnología, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de QUADAS²⁸ y las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para pruebas diagnósticas adaptadas por CASP España (CASPe)²⁹

^a <http://clinicaltrial.gov/>

^b <http://www.controlled-trials.com/mrct/>

2. Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

Para la selección de los estudios, los criterios de inclusión quedan definidos según los siguientes parámetros sin restricción del idioma:

- Población: mujeres incluidas en el programa de cribado de mama poblacional o con sospecha diagnóstica de cáncer de mama.
- Intervención: tomosíntesis digital.
- Comparación: mamografía —convencional o digital— o anatomía patológica.
- Resultados: seguridad y efectividad en términos de validez (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad) y/o precisión.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones de tipo descriptivo narrativo, cartas al director, editoriales.
- Comunicaciones a congresos y comités de expertos.
- Estudios experimentales: estudios realizados en animales o ex vivo.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.

Resultados de la búsqueda

Se recuperaron 109 referencias bibliográficas de las fuentes consultadas. Una vez eliminados los 23 estudios que se encontraban duplicados, se procedió a la selección de los trabajos por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Se recuperaron 18 artículos a texto completo, 8 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación. Finalmente se seleccionaron 10 documentos. (Anexo 2)

En la revisión secundaria se recuperaron varios artículos de interés que se utilizaron en la introducción y discusión.

Descripción de los artículos

De los 10 documentos seleccionados, 5 fueron informes de síntesis^{6,7,11,30,31} y 5 artículos originales¹⁻⁵.

Los informes de síntesis fueron realizados por las organizaciones ECRI^{6,7}, HAYES¹¹, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Canadá³⁰ y *Horizon Scanning Network* de Australia y Nueva Zelanda³¹.

Informes de síntesis

El instituto ECRI publicó dos informes de síntesis, uno⁷ con fecha de búsqueda desde 2004 hasta 2008 y el segundo⁶ una actualización del anterior realizada en 2009. En ambos informes se realizó una revisión no sistemática de la literatura en las bases de datos referenciales PubMed, The Cochrane Library y EMBASE. En el primer informe⁷ se recopilaban 11 revisiones narrativas y 3 estudios diagnósticos^{1,4,32}, dos de los cuales fueron recuperados y evaluados en la presente revisión. El tercer artículo³² no se incluyó por no cumplir nuestros criterios referentes a la intervención. El segundo informe⁶ incluyó 1 acta de congreso (no incluido en la presente revisión) y los trabajos de Fornvik *et al.*² y Good *et al.*³³, este último excluido por ser un estudio piloto actualizado por Gur *et al.*³. Los autores concluyeron que la tomosíntesis digital podría complementar en el diagnóstico de cáncer de mama a la mamografía digital si se demostrara un beneficio adicional con la tomosíntesis.

El informe publicado por Hayes¹¹ realizó una revisión de la literatura sin describir la metodología utilizada. Se recuperaron 5 estudios^{1,4,32-34} y 3 actas de congresos. Dos de los estudios^{1,4} están recogidos en la presente revisión, mientras que los tres restantes se excluyeron: dos por no cumplir los criterios de inclusión referentes a la intervención (Chan *et al.*³⁴ y el estudio de Chen *et al.*³²) y el trabajo de Good *et al.*³³ por ser el estudio piloto actualizado por Gur *et al.*³. Los autores concluyeron que la tomosíntesis digital podría aumentar la tasa de detección de determinadas anomalías de la mama a través de la mejora de la imagen obtenida con este sistema.

El documento de la agencia canadiense³⁰ realizó una revisión estructurada, aunque limitada, de la literatura en diversas fuentes. Se recuperaron 7 artículos originales, 4 de los cuales fueron incluidos en la presente revisión^{1,3-5} y los 3 restantes^{32,33,35} fueron eliminados: uno³² de ellos por no cumplir el criterio de intervención, otro por el criterio de resultados³⁵ y el trabajo de Gur *et al.*³ por la misma razón que en los informes de síntesis previos. No obstante, este informe se limitó a enumerar los estudios encontrados sin ofrecer información aparte de la referencia bibliográfica.

El documento de ayuda a la priorización de la agencia australiana³¹ realizó una revisión de la literatura (no describe la metodología utilizada) donde clasificaron los estudios en función de niveles de evidencia. Se recuperaron 6 artículos originales que fueron clasificados 5 de ellos como nivel de evidencia III2 (alta probabilidad de sesgo)^{3-5,33,35}, mientras que el quinto fue una serie de casos³⁶. De los estudios, 3 de ellos³⁻⁵ fueron incluidos en la presente revisión. Las causas por la que no se incluyeron los otros tres trabajos^{33,35,36} fueron similares a las mencionadas en los anteriores informes de síntesis. En base a los resultados, los autores concluyeron que no hay evidencia suficiente para evaluar la técnica en el cribado de cáncer de mama, aunque prevén que su introducción en el Sistema Sanitario Australiano es probable.

Estudios originales

En cuanto a los estudios originales, cuatro de ellos^{1,3-5} fueron estudios de pruebas diagnósticas sobre validez en el diagnóstico de cáncer de mama definido como variable dicotómica³⁻⁵ o determinación de las diferentes categorías radiológicas¹ BI-RADS procedentes de un cribado positivo o mujeres con síntomas clínicos, y el quinto estudió la concordancia entre la tomosíntesis y la mamografía en la medición del tamaño tumoral². No se

recuperó ningún estudio que utilizara la tomosíntesis digital de mama como prueba de cribado en población general.

Estudios sobre validez en el diagnóstico de cáncer de mama

Presencia o ausencia de cáncer de mama

Los trabajos de Teertstra *et al.*⁵ y Poplack *et al.*⁴, según las fases de los estudios diagnósticos de David Sackett⁶, correspondieron a estudios de pruebas diagnósticas fase III (realizados de forma prospectiva) mientras que el trabajo de Gur *et al.*³ fue de diseño caso-control (fase II). La prueba de estudio en ambos trabajos fue la tomosíntesis digital de mama presentada desde 1 a 3 proyecciones y/o en archivo de vídeo³⁻⁵. La tomosíntesis digital, en dos de los estudios^{4,5}, se comparó con dos pruebas de referencia: biopsia y seguimiento. El doble *gold standard* consistió en la realización de biopsia cuando la tomosíntesis fue positiva y en el seguimiento clínico y/o radiológico durante un periodo de 6 a 24 meses, cuando fue negativa. En el estudio de Gur *et al.*³ se comparó con la biopsia como única prueba de referencia.

Descripción de la población

El tamaño muestral de los estudios osciló entre 98 y 513 mujeres (99 a 940 mamas exploradas)³⁻⁵. La población incluida se basó en mujeres entre 29 y 92 años^{4,5}, con una media de edad que osciló entre los 52 y 57 años^{4,5}. El estudio de Teertstra *et al.*⁵ incluyó aproximadamente a la mitad de las mujeres con síntomas clínicos –dolor, masa palpable- mientras que el estudio de Poplack *et al.*⁴ incorporó únicamente a mujeres procedentes de un cribado positivo. Los autores no proporcionaron detalles sobre comorbilidad, antecedentes de cáncer de mama o presencia de factores de riesgo. Ninguno de los estudios salvo Gur *et al.*³, describieron datos de densidad según clasificación BI-RADS (Tabla1).

Descripción de la intervención

⁶ Fase I: los pacientes con el trastorno diana, ¿presentan distintos resultados del test que los individuos normales?

Fase II: los pacientes con ciertos resultados del test, ¿tienen más probabilidad de tener el trastorno diana que los pacientes con los resultados?

Fase III: entre los pacientes a los que se les sospecha el trastorno diana, ¿el nivel de resultado del test distingue entre aquellos con y sin dicho trastorno?

Fase IV: los pacientes a los que se les practica el test, ¿mejoran sus resultados en salud en comparación con pacientes similares a los que no se les practica el test?

Prueba a estudio. Tomosíntesis digital de mama

Los tres estudios³⁻⁵ utilizaron un prototipo de tomosíntesis digital de Hologic™ sin llegar a especificar si se trataba de la adaptación. El primer prototipo de esta marca comercial fue el utilizado por Poplack *et al.*⁴.

1. Adquisición de la imagen

Todos los estudios³⁻⁵ realizaron 11 proyecciones, siendo en el estudio de Teertstra *et al.*⁵ realizadas desde un ángulo de $-7,5^\circ$ a $7,5^\circ$ y en el estudio de Poplack *et al.*⁴ desde 0° a 28° . Sin embargo, el estudio de Gur *et al.*³ no aportó datos sobre la extensión de ángulo que recorrió el tubo de rayos X.

La dosis de radiación fue de 1,74 mGy (Teertstra *et al.*⁵), 2mGy (Gur *et al.*³) y 4 mGy (Poplack *et al.*⁴), siendo en este último caso la radiación aplicada el doble que en la mamografía. En cuanto a la compresión, sólo dos estudios^{4,5} aportaron información al respecto, siendo similar a la ejercida en la mamografía digital.

2. Procesamiento de la imagen

Únicamente el estudio de Poplack *et al.*⁴ aportó información sobre el tiempo de procesamiento de la imagen, que fue similar al empleado en la mamografía digital (entre 30 y 60 segundos). Sólo 2 de los artículos^{3,4} explicaron que el proceso de reconstrucción en 3D se realizó con tomogramas de un 1 mm de espesor.

3. Presentación e interpretación de la imagen

La presentación de la imagen se realizó utilizando entre una y tres proyecciones (entre ellas la cráneo caudal –CC- y la medio lateral oblicua –MLO-) en todos los estudios, incluyendo en el trabajo de Gur *et al.*³ el archivo de vídeo.

Se realizó una lectura independiente de las imágenes por uno⁵ o varios radiólogos^{3,4}. Todos los radiólogos tenían experiencia en el diagnóstico mamográfico, pero sólo en el estudio de Poplack *et al.*⁴ habían sido entrenados previamente para el diagnóstico con la tomosíntesis digital.

Prueba de referencia

4. Anatomía patológica

La anatomía patológica se realizó por biopsia por aguja fina y/o gruesa guiada por ecografía o por biopsia estereotáctica. Los autores no detallaron otras características sobre el procesamiento ni la interpretación de la muestra. Sólo Poplack *et al.*⁴ aportaron información sobre el tipo

histológico del tumor. El estudio de Gur *et al.*³ no aportó ningún dato respecto a la realización de la prueba de referencia.

5. Seguimiento clínico y/o radiológico

Los dos trabajos que utilizaron dos pruebas de referencia en función de los hallazgos de la tomosíntesis fueron Teerstra *et al.*⁵ y Poplack *et al.*⁴. El estudio de Teerstra *et al.*, estableció, para los resultados negativos de la tomosíntesis, un seguimiento clínico y radiológico durante el periodo intercribado, no superior a 24 meses. Sin embargo en el estudio de Poplack *et al.*, lo estableció según los resultados negativos de la mamografía, ya que el objetivo del estudio no era conocer la validez diagnóstica de la tomosíntesis.

Descripción de las medidas de resultado

Los estudios de Teerstra *et al.*⁵ y Poplack *et al.*⁴ siguieron los criterios convencionales (categorías BI-RADS 0, 4 y 5) para considerar el resultado como positivo (diagnóstico de cáncer de mama). No obstante, también calcularon la validez de la prueba incluyendo como resultado positivo la categoría 3, al igual que lo realizado en el estudios de Gur *et al.*³

Los datos de validez diagnóstica aportados fueron sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y cocientes de probabilidad. En dos estudios^{3,4}, estos valores no estuvieron explícitos en el texto, al ser el objetivo de los estudios diferente al propuesto en la presente revisión, por lo que fueron calculados a partir de la tabla 2 X 2.

La unidad de análisis utilizada varió en función de los trabajos. Se evaluó la prueba en base a las mamas⁵ o a los exámenes realizados^{3,4}.

Cáncer de mama en los diferentes estadios de la clasificación BI-RADS

Andersson *et al.*¹ evaluaron el rendimiento de la prueba para la determinación de las diferentes categorías radiológicas BI-RADS (variable nominal) entre la tomosíntesis digital y la mamografía digital en mujeres con cáncer confirmado por anatomía patológica.

Descripción población e intervención

Se estudiaron 36 mujeres de 59 años de edad media con 40 tumores. Los autores no proporcionaron detalles sobre comorbilidad, antecedentes de cáncer de mama o presencia de factores de riesgo.

La tomosíntesis digital se realizó a través de 25 proyecciones en un ángulo de 0° a 50°. El tiempo de exposición osciló entre los 19-20 segundos/mama y la dosis de radiación fue de 0,8 mGy por cada mama.

Los autores no aportaron datos en cuanto a la compresión ejercida por la técnica. La presentación de la imagen utilizada correspondía a una única proyección (CC o MLO) correspondiente a la proyección de la mamografía digital que peor había visualizado al tumor o a la proyección MLO si el tumor fue visualizado por ultrasonidos. La lectura fue doble por consenso de radiólogos con experiencia en el diagnóstico mamográfico.

La prueba de referencia fue la mamografía digital. Los autores utilizaron el mamógrafo digital de la marca comercial Mammomat Novation (Siemens) y la estación digital de trabajo Mammo Report Workstation (Siemens). Los mismos radiólogos que realizaron una lectura por consenso de la tomosíntesis también la realizaron para la prueba de referencia. La mamografía digital se presentó en una o dos proyecciones (CC, MLO) y los resultados se clasificaron según las categorías del sistema BI-RADS.

Descripción de las medidas de resultado

El estudio presentó el rendimiento diagnóstico de la tomosíntesis para cada estadio de la clasificación BI-RADS mediante el área bajo la curva ROC. Los autores calcularon esta medida para las siguientes comparaciones:

- tomosíntesis digital una proyección vs. mamografía digital una proyección
- tomosíntesis digital una proyección vs. mamografía digital dos proyecciones
- tomosíntesis digital una proyección vs. mamografía digital dos proyección más ultrasonidos

Tabla 1. Descripción de los estudios de validez diagnóstica							
Autor y año	Diseño Fase según Sackett	POBLACIÓN			INTERVENCIÓN		ANÁLISIS
		N Pacientes Mamas Tumores	Edad media y procedencia	Criterios de exclusión	Tomosíntesis digital	Prueba de referencia	
Teertstra 2010 ⁵	Prospectivo Fase III	513 940 ND	52 años (2992 años) Cribado anormal (n=134), mujeres con síntomas (n=227) y 2ª opinión (n=152)	BI-RADS 6	<ul style="list-style-type: none"> Hologic prototipo con detector de alta resolución (24x29cm) Proyecciones: 11 (cada 1,5º) Ángulo recorrido: 15º (-7,5º a +7,5º) Presentación de la imagen: CC y MLO Lectura: independiente y cegada por un radiólogo 	<ul style="list-style-type: none"> Biopsia Seguimiento Lectura cegada 	<ul style="list-style-type: none"> Mamas Compara con la mamografía digital
Poplack 2007 ⁴	Prospectivo Fase III	98 99 ND	57 años (3485 años) Cribado anormal	Cribado con MC	<ul style="list-style-type: none"> Hologic prototipo Proyecciones:11 Ángulo recorrido: 28º Presentación de la imagen: igual que en MD (1 a 3 proyecciones) Lectura: independiente y cegada por dos radiólogos entrenados 	<ul style="list-style-type: none"> Biopsia Seguimiento Lectura cegada: ND 	<ul style="list-style-type: none"> Exámenes Tasa de rellamadas

Tabla 1. Descripción de los estudios de validez diagnóstica (Continuación)

Autor y año	Diseño Fase según Sackett	POBLACIÓN			INTERVENCIÓN		ANÁLISIS
		N Pacientes Mamas Tumores	Edad media y procedencia	Criterios de exclusión	Tomosíntesis digital	Prueba de referencia	
Gur 2009 ³	Retrospect. Fase II	125 ND ND	Clasificación BI-RADS de densidad (17,6% glandulares dispersas, 76% heterogéneamente densas, 6,4% extremadamente densas)	ND	<ul style="list-style-type: none"> Genesis Tomosynthesis System Hologic prototipo Proyecciones: 11 Ángulo recorrido: ND Presentación de imagen: CC, MLO, archivo de video Lectura: independiente y cegada por ocho radiólogos. 	Biopsia Lectura: ND	Unidad de análisis Otros análisis <ul style="list-style-type: none"> Exámenes Tasa de rellamadas
Andersson 2008 ¹	Retrospect. Fase II	36 ND 40	<ul style="list-style-type: none"> 59 años (34-84 años) Cribado anormal (n=18) y mujeres con síntomas (n=18) 	ND	<ul style="list-style-type: none"> Mammomat NovationDR adaptación de MDCC Proyecciones: 25 (grosor 1mm) Ángulo recorrido: 50º Presentación de imagen: CC o MLO (la peor obtenida con la MD) Lectura: no cegada, por consenso por dos radiólogos 	<ul style="list-style-type: none"> MD con 1 y 2 proyecciones MD en 2 proyecciones más ultrasonidos 	<ul style="list-style-type: none"> Tumores Visibilidad

CC: cráneo caudal; MC: mamografía convencional; MD: mamografía digital de campo completo; MDCC: mamografía digital de campo completo; MLO: medio lateral oblicua; ND: no datos disponibles; Retrospect.: retrospectivo.

Tabla 2. Descripción de estudio sobre la concordancia en la medición tumoral							
Autor y año	Diseño Fase según Sackett	POBLACIÓN			INTERVENCIÓN		ANÁLISIS
		N Pacientes Mamas Tumores	Edad media y procedencia	Criterios de exclusión	Tomosíntesis digital	Prueba de referencia	
Fornvik 2010 ²	Retrospect. Fase II	62 73	<ul style="list-style-type: none"> 60 años (4279 años) Cribado anormal o síntomas clínicos 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento QT preoperatorio No cumplen el protocolo Metástasis Muestra para biopsia insuficiente 	<ul style="list-style-type: none"> Mammomat NovationDR adaptación de MDCC Proyecciones: 25 (grosor 1 mm) Ángulo recorrido: 50° Presentación de imagen: CC (6%) o MLO (94%) (la peor obtenida con la MD) Lectura: independiente y cegada por un radiólogo 	<ul style="list-style-type: none"> Biopsia Seguimiento Lectura cegada: ND 	Unidad de análisis Otros análisis Tumores

Estudio sobre la concordancia en la medición del tamaño tumoral

El trabajo de Fornvik *et al.*² estudió la concordancia en el tamaño tumoral (medido en mm) obtenido por tomosíntesis digital y por anatomía patológica. La prueba de estudio en ambos casos fue la tomosíntesis digital de mama presentada en una proyección (la proyección elegida correspondía con la proyección de la mamografía digital que ofrecía menos datos, y por lo tanto, fueron imágenes más difíciles de diagnosticar).

Descripción población e intervención

Se estudiaron 62 mujeres con 73 tumores. La edad media de las mujeres fue de 60 años (rango 42-79 años). Los autores no proporcionaron detalles sobre comorbilidad, antecedentes de cáncer de mama o presencia de factores de riesgo.

El procedimiento para la realización de la tomosíntesis digital fue similar al realizado por Andersson *et al.*¹, con reconstrucción en 3D realizada con tomogramas de un 1 mm de espesor. Así mismo, se eligió la proyección de la mamografía digital que peor había visualizado al tumor o a la proyección MLO si el tumor fue visualizado por ultrasonidos.

La lectura se realizó de forma independiente por dos radiólogos experimentados, comprobando posteriormente que no había diferencias significativas entre las mediciones realizada por cada uno de los observadores.

La prueba de referencia fue la anatomía patológica del tumor que había sido extirpado por cirugía. Un patólogo especializado en patología mamaria se encargó del diagnóstico anatomopatológico. El tumor se cortó sagitalmente en secciones de 5 mm de grosor y posteriormente, tras el procesado, se cortó de nuevo en secciones histológicas de 4 micrómetros. Finalmente, se eligió el diámetro de mayor longitud y el resultado se expresó en mm.

Descripción de las medidas de resultado

Los resultados de la tomosíntesis digital se presentaron según su tamaño estimado en mm, medido como el eje mayor del tumor, aunque en las lesiones estrelladas no se incluyeron las zonas espiculadas. Para ello se utilizó una herramienta de la estación computarizada.

El estudio expuso la concordancia en la medición del tamaño tumoral (eje mayor del tumor expresado en mm) entre la prueba de estudio y la prueba de referencia mediante el análisis de Bland-Altman y el coeficiente

de correlación de Pearson (R). La unidad de análisis utilizada fueron los tumores.

Calidad de los artículos

Descripción global de la calidad según criterios QUADAS²⁸ (Anexo 3) y CASPe²⁹ (Anexo 4).

Los estudios que midieron la validez de la prueba para la presencia o ausencia de cáncer de mama³⁻⁵ se clasificaron como de media-baja calidad metodológica según la valoración de la escala QUADAS²⁸ coincidiendo con la clasificación asignada en el documento de ayuda a la priorización de la agencia australiana³¹.

Los trabajos presentaron como fortalezas descripción adecuada de la prueba a estudio que permitiría su reproducibilidad, interpretación cegada de la tomosíntesis, periodo de tiempo transcurrido entre ambas pruebas - de estudio y de referencia- suficientemente corto para evitar el progreso de la enfermedad en la mayoría de los estudios, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos que en la práctica clínica habitual y, excepto en el estudio de Gur *et al.*³, un espectro adecuado de pacientes.

Los estudios de Andersson *et al.*¹ y Fornvik *et al.*² presentaron una calidad metodológica moderada coincidiendo, al igual que en los estudios anteriores, con la clasificación utilizada en el documento de ayuda a la priorización citado³¹. La lectura de la prueba a estudio no estaba cegada en uno de ellos y las mujeres incluidas en ambos estudios tenían diagnóstico previo de cáncer de mama. Los trabajos describieron adecuadamente la prueba a estudio y de referencia, la prueba de referencia fue la misma en todos los pacientes (mamografía digital o anatomía patológica según los estudios) y estuvieron disponibles los mismos datos clínicos que en la práctica habitual.

Validez interna

Se exponen a continuación los aspectos que presentaron problemas metodológicos relacionados con la validez interna de los estudios

Relacionados con la prueba de referencia

En el estudio de Teertstra *et al.*⁵, no todas las pacientes se sometieron a la prueba de referencia (no descrita adecuadamente por los autores), ya que se realizó un doble *gold standard* en función del resultado de la prueba a

estudio. Esto podría estar justificado por el conflicto ético que supondría realizar una biopsia a mujeres con resultados negativos en las pruebas radiológicas. No obstante, implicaría un sesgo de verificación diferencial, situación que lleva a clasificar erróneamente a algunos falsos negativos como verdaderos negativos, con lo que se sobrestimarían tanto la sensibilidad como la especificidad de la prueba. Sin embargo, el periodo de seguimiento tuvo una extensión suficientemente larga en el tiempo que pudo contribuir a la detección de las mujeres con cáncer. En el estudio de Poplack *et al.*⁴, la biopsia o el seguimiento no se decidió en función del resultado de la tomosíntesis, sino de la mamografía. Por ello, el seguimiento mamográfico se realizó tanto en tomosíntesis con BI-RADS positivos como negativos.

Relacionados con la lectura cegada de las pruebas

En la mayoría de los estudios³⁻⁵ se realizó una lectura cegada de la prueba en estudio. Ninguno de los autores, a excepción de Teertstra *et al.*⁵, que realizó una lectura cegada de la anatomía patológica, dejó claro si se había interpretado la biopsia sin conocer los resultados de la tomosíntesis.

Relacionados con el espectro de pacientes

En los estudios de validez para el diagnóstico de cáncer de mama (con variable dicotómica), el espectro de pacientes pudo considerarse representativo de las mujeres que recibirían la tomosíntesis digital como prueba diagnóstica en la práctica clínica habitual. No obstante, en el trabajo de Gur *et al.*³, el diseño caso-control pudo haber sobreestimado los parámetros diagnósticos. Por otro lado, ninguno de los estudios ofreció información detallada sobre posibles factores de riesgo de cáncer de mama o comorbilidades.

En los estudios de Fornvik *et al.*² y Andersson *et al.*¹, las mujeres estaban diagnosticadas de cáncer de mama. Este hecho podría influir en la interpretación de los resultados obtenidos, al conocer previamente el estado tumoral de las mujeres.

El problema de las pérdidas

Únicamente el estudio de Poplack *et al.*⁴ tuvo pérdidas en el seguimiento, que fueron descritas adecuadamente. El manejo de estas pacientes en el análisis condicionaría la validez del estudio, por lo que se consideraron el

mejor y el peor escenario posible para el cálculo de los parámetros de validez diagnóstica.

Validez externa

Por lo general, los resultados de los estudios pudieron ser extrapolados a contextos reales. Los criterios de inclusión de pacientes no fueron estrictos y estuvieron representadas tanto mujeres provenientes de cribado anómalo como aquellas con síntomas o signos clínicos. Además, en los estudios no se realizaron otras pruebas diagnósticas adicionales diferentes a las establecidas en los protocolos de diagnóstico de cáncer de mama. No obstante, los estudios presentaron las siguientes limitaciones en cuanto a la validez externa:

- La distribución de la incidencia de cáncer de mama difiere entre distintos países. De hecho, España es uno de los países de Europa con menor incidencia de esta patología, esta situación podría condicionar la generalización de los resultados en nuestro ámbito.
- Los autores no ofrecieron información detallada sobre el cálculo del tamaño muestral ni de la captación de pacientes, por lo que se desconoce la representatividad de dicha muestra con respecto a la población de origen.
- Para poder valorar la extrapolación de los resultados a otros contextos, los estudios podrían haber incorporado información referente a comorbilidades, antecedentes personales, familiares u otros factores de riesgo de cáncer de mama.

Resultados de los estudios

Estudios sobre validez en el diagnóstico de cáncer de mama

Estudio de la presencia o ausencia de cáncer de mama

Sensibilidad sin incluir la categoría BI-RADS 3 entre los resultados positivos (clasificación convencional)

En los dos estudios^{4,5} en los que pudieron ser calculados los parámetros de validez diagnóstica para la clasificación convencional, la sensibilidad alcanzó valores que oscilaron entre 80,4% y 90% mientras que la especificidad osciló entre 96% y 67,4%. El aumento de la sensibilidad en el estudio de Poplack *et al.*⁴ pudo estar influenciado por la utilización de 1 a 3 proyecciones de la tomosíntesis realizadas por radiólogos entrenados en la técnica. No obstante, estos valores podrían estar sobreestimados debido al sesgo de verificación diferencial que presentan los estudios al contar con un doble *gold standard*.

El cociente de probabilidad positivo fue excelente (20,16) mientras que el negativo fue bueno (0,20)⁵, lo que sugiere que la prueba proporciona una evidencia diagnóstica concluyente en la detección de casos. Sin embargo, en el estudio de Poplack *et al.*⁴, el cociente de probabilidad positivo y negativo fueron pequeños.

Sensibilidad incluyendo la categoría BI-RADS 3 entre los resultados positivos (clasificación no convencional)

En los dos estudios de Teertstra *et al.*⁵ y Poplack *et al.*⁴, la sensibilidad alcanzó valores superiores al análisis según la clasificación convencional, oscilando entre 92,9% y 90,9%, mientras que la especificidad disminuyó a valores entre 84,4% y 64,8%.

En el estudio caso-control de Gur *et al.*³, que incluyó también la categoría BI-RADS 3 como resultado positivo, la sensibilidad alcanzó el 91,4% mientras que la especificidad fue de 64,4%.

En el estudio de Teertstra *et al.*⁵, el cociente de probabilidad positivo fue bueno (5,95) mientras que el negativo fue excelente (0,08). Sin embargo, en los otros estudios el cociente de probabilidad positivo y negativo fue pequeño.

Análisis de sensibilidad

El trabajo de Poplack *et al.*⁴ realizó un análisis de sensibilidad en el peor escenario posible según las pérdidas. Los resultados anteriores pertenecieron al análisis con el mejor escenario posible según las pérdidas. Al analizar el peor escenario posible, las mujeres que fueron perdidas durante el estudio están incorrectamente clasificadas, descendieron los parámetros de validez siendo para la clasificación convencional la sensibilidad, 20% y la especificidad, 58,3%. Al calcular la sensibilidad para la clasificación que incluyó la categoría BI-RADS 3 como resultado positivo, los valores también descendieron de forma parecida, siendo la sensibilidad, 21,4% y la especificidad, 55,3%. En ambos análisis, el cociente de probabilidad positivo y negativo fue pequeño o insignificante.

Tabla 3. Resultados de validez diagnóstica con clasificación BI-RADS convencional (BI-RADS positivo 0, 4, 5)

Autor y año		Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	CPP (IC95%)	CPN (IC95%)
Teertstra 2010		80,4% (72,0-86,7)	96% (94,5-97,1)	73,2% (64,7-80,2)	97,3% (96-98,2)	20,16 (14,3-28,5)	0,20 (0,1-0,3)
Poplack 2007	En el mejor escenario	90% (59,6-98,2)	67,4% (57,1-76,3)	23,7% (13-39,2)	98,4% (91,3-99,7)	2,76 (1,92-3,97)	0,15 (0,02-0,96)
	En el peor escenario	20% (7-45,2)	58,3% (47,7-68,3)	7,9% (2,7-20,8)	80,3% (68,7-88,4)	0,48 (0,17-1,36)	1,37 (0,95-1,98)

CPN: cociente de probabilidad negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 4. Resultados de validez diagnóstica con clasificación BI-RADS no convencional (BI-RADS positivo 0, 3, 4, 5)

Autor y año		Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	CPP (IC95%)	CPN (IC95%)
Teertstra 2010		92,9% (86,5-96,3)	84,4% (81,8-86,7)	44,6% (38,4-51,5)	98,9% (97,8-99,4)	5,95 (5,05-7,04)	0,08 (0,04-0,17)
Poplack 2007	En el mejor escenario	90,9% (62,3-98,4)	64,8% (54,4-73,9)	24,4% (13,8-39,3)	98,3% (90,9-99,7)	2,58 (1,84-3,62)	0,14 (0,02-0,92)
	En el peor escenario	21,4% (7,6-47,6)	55,3% (44,7-65,4)	7,3% (2,5-19,4)	81% (69,1-89,1)	0,48 (0,17-1,34)	1,42 (0,96-2,09)
Gur 2009		93% (79,7-97,8)	64% (53,7-73,2)	50,1% (38,3-61,9)	95,9% (87,6-98,7)	2,58 (1,93-3,45)	0,11 (0,03-0,37)

CPN: cociente de probabilidad negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Estudio del cáncer de mama en los diferentes estadios de la clasificación BI-RADS

En el estudio de Andersson *et al.*¹, el área bajo la curva ROC (AUC) para cada una de las comparaciones fue:

- tomosíntesis digital una proyección vs. mamografía digital una proyección: AUC de 0,81 (IC_{95%}: 0,67-0,90; p<0,01).
- tomosíntesis digital una proyección vs. mamografía digital dos proyecciones: AUC de 0,68 (IC_{95%}: 0,55- 0,80; p<0,01).
- tomosíntesis digital una proyección vs. mamografía digital dos proyecciones más ultrasonidos: AUC de 0,40 (IC_{95%} 0,27- 0,55; p<0,09).

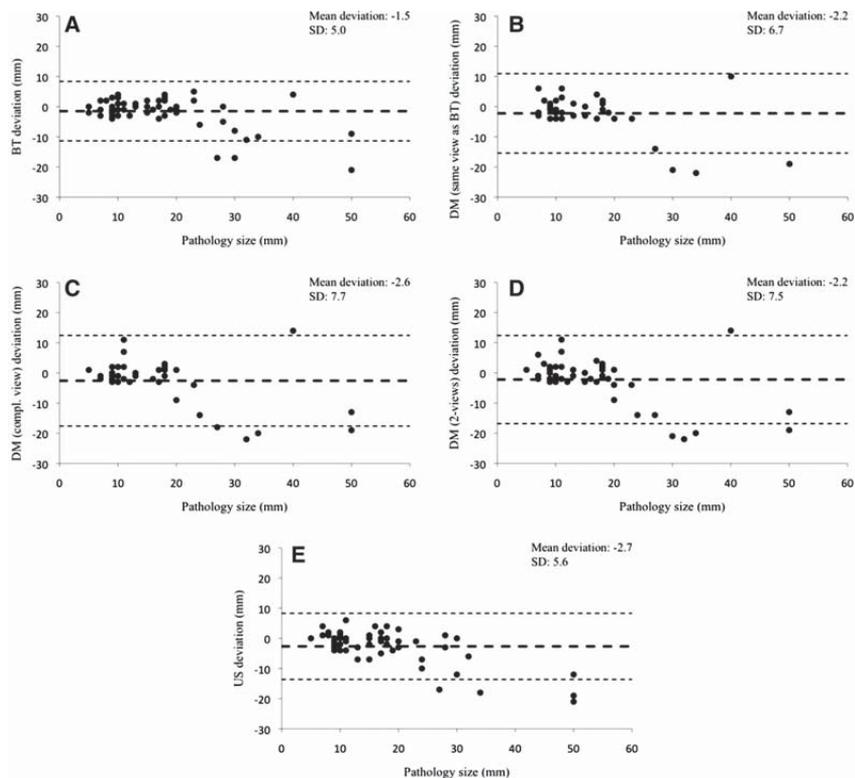
Los resultados indicaron que una proyección de la tomosíntesis digital se aproximó más a los resultados obtenidos por la prueba de referencia con una sola proyección, mientras que cuando se comparó con la asociación mamografía digital de dos proyecciones más ultrasonidos, el rendimiento de la prueba a estudio disminuyó de forma importante.

Estudio sobre la concordancia en la medición del tamaño tumoral

Cuando se comparó el tamaño en mm del tumor con la tomosíntesis digital con el tamaño del tumor obtenido por la anatomía patológica², tanto el coeficiente de correlación de Pearson como el análisis de Bland-Altman mostraron una buena concordancia entre ambas pruebas (R=0,86; p<0,001 y media de las diferencias de -1,5% ± 5%, respectivamente). La concordancia aumentó en la medición de aquellos tumores menores o iguales a 20 mm (Figura 1).

Además, estos valores no fueron superados por los obtenidos al utilizar como prueba de estudio la mamografía digital (R=0,71; p<0,001 y media de las diferencias de -2,2% ± 6,7% para la misma proyección que la tomosíntesis, respectivamente) ni con los ultrasonidos (R= 0,85; p<0,001 y media de las diferencias de -2,7% ± 5,6%, respectivamente) (Figura 1).

Figura 1. Análisis de Bland-Altman para la concordancia entre la tomosíntesis digital y la anatomía patológica



Tomado de Fornvik *et al.*²

Clasificación TNM

En el estudio de Fornvik *et al.*², se comparó la medición del tumor (T)^b según la clasificación TNM con la medición de la anatomía patológica. El

^b T1 incluye tumores menores o iguales a 20 mm de diámetro.

T2 incluye tumores >20mm y menores o iguales a 50mm de diámetro.

T3 incluye tumores >50mm.

79% de los estadios T esperados (anatomía patológica) coincidió con los estadios T observados con la tomosíntesis digital. Este porcentaje fue superior al hallado cuando la prueba en estudio fue la mamografía digital (52%; $p=0,0009$) o los ultrasonidos (73%; $p>0,05$).

Otros resultados

Reducción de la tasa de rellamada

El estudio de Poplack *et al.*⁴ estimó el efecto de utilizar la tomosíntesis digital como complemento a la mamografía digital sobre la tasa de rellamada en los programas de cribado. Se observó una reducción en un 52% de la tasa de rellamada, aunque al ajustarla por las diferencias entre observadores y las llamadas adicionales por la tomosíntesis la reducción disminuyó al 40%.

Calidad de la imagen

Se utilizó una escala analógica visual para evaluar la calidad de la imagen, de las masas y de las calcificaciones y se comparó con la mamografía convencional. La calidad de la imagen y la calidad de las masas de la tomosíntesis digital frente a las de la mamografía convencional fue subjetivamente mejor o superior en el 89% de los casos ($p<0,001$) y en el 68% de los casos ($p<0,001$), respectivamente. Por el contrario, para la valoración de calcificaciones fue mejor la mamografía⁴.

Además, el estudio de Fornvik *et al.*² analizó la calidad de la imagen de la tomosíntesis digital en función de la visibilidad del tumor clasificándolos en medibles, no medibles, no visibles o no visible por error en la imagen. Los tumores fueron medibles en el 86% ($n=63$) de los casos cuando se utilizó la tomosíntesis digital, frente al 67% ($n=60$) ($p<0,05$) obtenido con la mamografía digital con 2 proyecciones.

Riesgos y Seguridad

Los estudios no ofrecieron información sobre los posibles efectos adversos derivados de la utilización de la tomosíntesis digital de mama.

Todos los estudios indicaron la dosis de radiación recibida por las mujeres, aunque no se estudió el posible efecto sobre la salud.

Estudios en marcha

Se identificaron 16 estudios en curso, 4 de los cuales corresponden al uso de la prueba en el cribado y el resto en el diagnóstico, de los que aún no se dispone de resultados definitivos.

Estudios relacionados con el uso de la prueba en condiciones reales de cribado

1. ***Assessment of Digital Breast Tomosynthesis (DBT) in the Screening Environment: a Prospective Study*** (NCT 01106911): El propósito del estudio es demostrar que la tomosíntesis digital combinada con la mamografía digital de campo completo reduce significativamente la tasa de rellamada sin disminuir la detección de los cánceres de mama. La fase del estudio es de reclutamiento. El número estimado de pacientes que incluirá es de 1.080.
2. ***A Study to Determine Patient Benefit of Tomosynthesis at Screening Mammography*** (NCT 01086241): El propósito del estudio es evaluar el efecto de los resultados de la tomosíntesis y mamografía estándar en el cribado concretamente en mujeres de 60 a 69 años con una mamografía previa con una densidad mamaria mayor del 50%. La fase del estudio reclutamiento. El número de pacientes que incluirá es de 500.
3. ***Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial*** (NCT01091545): El propósito es evaluar la efectividad de la tomosíntesis digital de mama comparada con la mamografía digital de técnica de campo completo en el cribado. La fase del estudio es de invitación. El número de pacientes que incluirá es de 15.000.
4. ***A Multicenter Study to Test Digital Breast Tomosynthesis (DBT) Compared to Full-Field Digital Mammography (FFDM) in Detecting Breast Cancer. Part 1. Women Undergoing Screening Mammography*** (NCT00535678): El propósito de este estudio era evaluar la efectividad de la tomosíntesis digital de mama y la mamografía digital de técnica de campo completo en el cribado respecto a la tasa de rellamada. Actualmente el estudio ha finalizado. El número de pacientes incluidos fue de 400.

Estudios con diseños prospectivos que evalúan la tomosíntesis digital comparada con la mamografía

1. ***A Multicenter Study to Test Digital Breast Tomosynthesis (DBT) Compared to Full-Field Digital Mammography (FFDM) in Detecting Breast Cancer. Part 2. Women Undergoing Screening Mammography*** (NCT00535327): Actualmente el estudio ha finalizado. El número de pacientes incluidos fue de 220.
2. ***A Multicenter Study to Test Digital Breast Tomosynthesis (DBT) Compared to Full-Field Digital Mammography (FFDM) in Detecting Breast Cancer. Part 3. Women Undergoing Screening Mammography*** (NCT00535184): La fase del estudio es de realización. El número de pacientes incluidos fue de 220.
3. ***Radiologists' Preference Study-Digital Breast Tomosynthesis*** (NCT00776126): La fase del estudio es de realización pero no en fase de reclutamiento. El número de pacientes que incluirá es de 51.
4. ***The efficacy of Tomosynthesis in the BIRADS 3 Population Including Surveillance of Patients in the Treatment or Post-Treatment for Breast Cancer*** (NCT00763100): La fase del estudio es de reclutamiento. El número de pacientes que incluirá es de 690.
5. ***A Comparison of Breast Tomosynthesis Mammography and Conventional Breast Imaging in the Characterization of Breast Masses: A Pilot Study*** (NCT00826488): La fase del estudio es de invitación. El número de pacientes que incluirá es de 136.
6. ***Assessment of Emerging Technology: Comparison of Breast Tomosynthesis and Digital Mammography in the Evaluation of Heterogeneously Dense and Extremely Dense Breasts*** (NCT00722059): La fase del estudio es de reclutamiento. El número de pacientes que incluirá es de 50.

Estudios con diseño prospectivo que evalúan las características de la tomosíntesis digital o el sistema CAD

1. ***Early Detection of Breast Cancer Using Tomosynthesis Imaging*** (NCT00637598): La fase del estudio es de reclutamiento. El número estimado de pacientes que incluirá es de 350.
2. ***Tomosynthesis Mammography: Computer-aided Analysis of Breast Lesions.*** (NCT00723541): La fase del estudio es de reclutamiento. El número de pacientes que incluirá es de 500.

Estudios relacionados con la prueba en el diagnóstico que evalúan la combinación de la tomosíntesis digital con otras técnicas

1. ***Combined Digital X-ray and Ultrasound Technique for Improved Detection and Characterization of Breast Lesions*** (NCT00721435): El número de pacientes incluidos fue de 260.
2. ***Pilot Study to Evaluate the Incremental Diagnostic Value of a Combined Molecular Breast Imaging / Breast Tomosynthesis Modality*** (NCT01024114). El número de pacientes que incluirá es de 50.

Estudios con diseños casos-control que evalúan la tomosíntesis digital comparada con técnicas convencionales o resonancia magnética

1. ***A Comparison Study of Breast Tomosynthesis Images reconstructed at 1 Milimeter and 5 Milimeter Slice Thicknesses*** (NCT00957567): La fase de estudio es de invitación. El número de pacientes que incluirá es de 35.
2. ***A Comparison of the Diagnostic Accuracy of Adjunctive Digital Breast Tomosynthesis Versus Adjunctive Contrast Enhanced Breast***

Magnetic Resonance Imaging in the Preoperative Assessment of Breast Cancer. (NCT01060085): La fase de estudio es de reclutamiento de los participantes. El número de pacientes que incluirá es de 50.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

El precio de la tomosíntesis digital de mama todavía no ha sido establecido en Estados Unidos, así como tampoco se ofrece esta información en las páginas web de las marcas comerciales en Europa. Según ECRI⁶, la adaptación del mamógrafo digital de campo completo para la tomosíntesis digital de mama costaría al menos 100.000 dólares. Además, se estima que el precio de cotización de la tomosíntesis digital sin adaptaciones oscilaría entre 325.000 y 562.000 dólares.

Estudios de evaluación económica

No se recuperó ningún estudio de evaluación económica.

Discusión

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente entre las mujeres y supone la primera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. La aplicación de nuevas tecnologías en el diagnóstico de esta patología intenta aumentar la validez de la prueba con la idea de mejorar la detección precoz y el diagnóstico de la enfermedad.

Los programas de detección precoz en el cáncer de mama mediante la mamografía tienen un efecto potencial en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama³⁷. En la línea de las nuevas modalidades para su cribado, se han planteado distintos estudios para comparar la efectividad de la mamografía digital frente a la convencional.

En este contexto, la tomosíntesis digital de mama, como modificación tridimensional de la mamografía digital, está siendo explorada como futura técnica a desarrollar. Aunque existen estudios en marcha para conocer su efectividad como prueba de cribado en la población general, las publicaciones aportan resultados sobre su utilidad en el diagnóstico, estando limitado su uso en el cribado. Es por esto por lo que, en la actualidad, no existe evidencia para establecer el papel de la tomosíntesis digital de mama en el cribado.

Los estudios recuperados mostraron a la tomosíntesis como una prueba con una sensibilidad superior al 80% existiendo variaciones más amplias en la especificidad, con valores desde 67% hasta 96% según el estudio. La sensibilidad aumentó hasta alcanzar valores entre 91% y 93%, a costa de disminuir la especificidad, al incluir la categoría BI- RADS 3 como diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, en uno de los trabajos, cayó hasta el 20% cuando se incluyeron las pérdidas. En cuanto a la concordancia entre el diagnóstico realizado por la tomosíntesis digital y la mamografía digital en la determinación de las categorías BI-RADS, la primera se aproximó más a los resultados obtenidos por esta última prueba con una sola proyección, alcanzando un AUC de 0,81. Así mismo, cuando se comparó el tamaño tumoral obtenido por tomosíntesis con los resultados de la anatomía patológica, la correlación fue alta y superior a la existente con la medición realizada por mamografía digital o ultrasonidos.

Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela en función de diversos factores como la calidad de los estudios, aspectos técnicos o las implicaciones prácticas que conllevaría el diagnóstico con esta prueba.

Calidad de los estudios

En general la calidad de los artículos, tanto en los estudios sobre validez de pruebas diagnósticas como en los estudios de concordancia sobre la medición del tamaño tumoral, se clasificó como moderada. No obstante, los estudios presentaron limitaciones relacionadas con la validez interna como el doble *gold standard* en la prueba de referencia, el espectro de los pacientes o las pérdidas en el seguimiento. En primer lugar, en el estudio de Teerstra *et al.*⁵, aparecía un doble *gold standard*, lo que implicaba que dependiendo del resultado de la tomosíntesis se les realizaban diferentes pruebas de referencia. Esta situación supondría un sesgo de verificación diferencial que sobreestimaría tanto la sensibilidad como la especificidad. Por otro lado el estudio de Poplack *et al.*,⁴ utilizó un doble *gold standard* basado en la mamografía que acompañó a este estudio. No obstante, estos resultados recogieron lo esperado para la mamografía digital en el contexto diagnóstico. Es decir, los valores de la sensibilidad coincidieron con los resultados obtenidos al comparar la mamografía con la anatomía patológica en los artículos de Teerstra *et al.*⁵ y Poplack *et al.*⁴, donde la sensibilidad estuvo entre 73,2% y 100%, mientras que la especificidad para esta técnica fue algo superior, oscilando entre 97,2% y 81,8%, respectivamente. Además, y como sería de esperar, en la mamografía digital, al igual que en la tomosíntesis digital, al incluir la categoría BI-RADS 3, también aumentó la sensibilidad (entre el 93% y 100%) a costa de disminuir la especificidad.

En segundo lugar, el diseño caso-control para las pruebas diagnósticas impide la inclusión de grupos intermedios o con diagnóstico dudoso, por lo que el espectro de pacientes no sería representativo de la población real. Además, este diseño, al cambiar la distribución de enfermos y no enfermos modificando el grado de solapamiento entre ellos, sobreestima la capacidad discriminatoria del test.

Por otro lado, respecto a la validez externa, los resultados podrían ser extrapolados a distintos contextos. Sin embargo, al generalizar los resultados obtenidos a la población general hay que tener en cuenta que la población española tiene una de las menores incidencias de cáncer de mama de Europa y los estudios no aportan información detallada sobre la representatividad de la población de origen ni sus factores de riesgo.

Aspectos técnicos

También los aspectos técnicos pudieron interferir en la validez de la prueba, como el número de proyecciones ya sea para el procesamiento como para la presentación de las imágenes, la resolución de la pantalla

utilizada en la presentación de las imágenes^{1,5} o el procesamiento en 3D de cortes de pequeño grosor (1 mm) que impediría evaluar calcificaciones⁴.

No obstante, la tomosíntesis presentó ventajas en la valoración subjetiva de la calidad de la imagen y de las masas y de las calcificaciones con respecto a la mamografía digital⁴. También aparecieron mejores resultados para la tomosíntesis en el estudio de Fornvik *et al.*², al analizar la calidad a través de la visibilidad comparada con la mamografía digital.

Por otro lado, la tomosíntesis digital presentó limitaciones en la detección de calcificaciones⁴, así como en el hecho de no incluir las zonas espiculares (es difícil diferenciar entre la zona de crecimiento del tumor y la zona de fibrosis), que puede provocar una infraestimación del tamaño del tumor². Otro factor importante que podría alterar la calidad de la imagen sería la densidad de la mama. Aunque no se han localizado estudios de asimetría (sólo se estudió una mama), lo que condicionaría una infraestimación en la evaluación de la densidad, se ha detectado un mayor porcentaje de cánceres en mamas densas diagnosticadas por la tomosíntesis comparado con la mamografía.

Implicaciones prácticas

La similitud en los resultados de validez diagnóstica de la tomosíntesis con los obtenidos con la mamografía digital, así como la mejor concordancia que presenta la biopsia y la tomosíntesis, superior incluso a las obtenidas por otras técnicas, junto con la coincidencia en un porcentaje mayor al esperado con la clasificación TNM (estadaje T) podría modificar algunos aspectos de la actitud diagnóstica y terapéutica. De este modo, por un lado la tomosíntesis digital de mama podría suponer un paso intermedio previo a la realización de la biopsia en aquellas mujeres en las que se precisa la confirmación diagnóstica posterior a un cribado positivo, así como una opción a valorar en el proceso de estadificación tumoral.

Estos resultados prometedores hacen que se plantee su uso como complemento o sustituto de la mamografía digital en el cribado del cáncer de mama. Sin embargo, no se han realizado hasta la fecha estudios en este contexto, en el que los valores de sensibilidad y especificidad podrían modificarse. Uno de los aspectos a tener en consideración antes de extrapolar los resultados derivados de estudios diagnósticos al ámbito del cribado, sería la disminución de la prevalencia de enfermedad en población sana con respecto a la de la población de los estudios incluidos en la presente revisión, donde existía un antecedente de cribado positivo o sintomatología sospechosa de enfermedad. Por ello, sería necesaria la realización de estudios en poblaciones en los que la prevalencia de cáncer de mama se asemeje a la real en situaciones de cribado. Del mismo modo,

la determinación del precio de adquisición de los nuevos sistemas para el desarrollo de estudios de evaluación económica podría ayudar a determinar las situaciones en las que su uso resulte más eficiente.

Referencias

1. Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: A comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. *Eur Radiol.* 2008;18(12):2817-25.
2. Förnvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, et al. Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta Radiol.* 2010;51(3):240-47.
3. Gur D, Abrams GS, Chough DM, et al. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *Am J Roentgenol.* 2009;193(2):586-91.
4. Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM. Digital breast tomosynthesis: Initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. *American Journal of Roentgenology.* 2007;189(3):616-23.
5. Teertstra HJ, Loo CE, van den Bosch MA, et al. Breast tomosynthesis in clinica practice: initial results. *Eur Radiol.* 2010;20(1):16-24.
6. ECRI Institute. Digital breast tomosynthesis for screening and diagnosis of breast cancer [Internet]. Plymouth: ECRI Institute, 2010. URL:<https://members2.ecri.org/Components/Forecast/Pages/5050.aspx>. Accessed: 2011-01-31. (Archived by WebCite at <http://www.webcitation.org/5w9Aw4j1U>)
7. ECRI Institute. Digital Tomosynthesis for Breast Cancer Screening and Diagnosis [Internet]. Plymouth: ECRI Institute, 2009. URL:<https://members2.ecri.org/Components/Hotline/Pages/10409.aspx>. Accessed: 2011-01-31. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5w9B6nDjj>)
8. Rafferty E. Digital mammography: novel applications. *Radiologic Clin of North Am.* 2007 Sep;45(5):831-43.
9. Schulz-Wendtland R, Fuchsjäger M, Wacker T, Hermann K. Digital mammography: an update. *European Journal of Radiology.* 2009 Nov;72(2):258-65.
10. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, et al. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de

- Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006 / 01.
11. Hayes, Inc. Selenia Dimensions™ Digital Tomosynthesis System [Internet]. Lansdale: Hayes, 2009 [acceso 14 Abr 2010]. Disponible en : <http://www.hayesinc.com/hayes/>
 12. Esserman LJ, Joe BN. Diagnostic evaluation of women with suspected breast cancer. [Internet]. Walthman MA: UpToDate, 2010. Disponible en:
URL:http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=br_surg/6047&selectedTitle=1%7E150&source=search_result. Accessed: 2011-01-31. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5w9Cb4aeE>)
 13. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1773-83.
 14. Venkataraman S. Brest imaging: Mammography and Ultrasonography. [Internet]. Walthman MA: UpToDate, 2010. URL:http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=screenin/11096&selectedTitle=1%7E150&source=search_result. Accessed: 2011-01-31. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5w9ClwzSn>)
 15. Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression (“positron emission mammography”) is high accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J.* 2006;12(4):309-23.
 16. Tafra L, Cheng Z, Uddo J. Pilot clinical trial of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission mammography in the surgical management of breast cancer. *Am J Surg.* 2005;190(4):628-32.
 17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/43413/43413.pdf>. Accessed: 2011-01-24. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5vz8GLaXM>)
 18. Esserman LJ, Joe B. Breast biopsy. [Internet]. Walthman MA: UpToDate, 2010. URL:http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=br_s

- urg/11024&selectedTitle=1%7E35&source=search_result. Accessed: 2011-01-31. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5w9CvHa5J>)
19. Bleiweiss IJ. Pathology of breast cancer: The invasive carcinomas. [monografía en Internet]. Waltham MA: UpToDate, 2010. URL:http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=breastcn/7091&selectedTitle=1%7E150&source=search_result. Accessed: 2011-01-31. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5w9D5Zmhp>)
 20. Boyle P, Levin B. World cancer report 2008. [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008. URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php>. Accessed: 2011-01-25. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5w0V3eALT>)
 21. Nacional Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology™ Breast cancer V.2.2011. [Internet]. Washington PA: Nacional Comprehensive Cancer Network, 2010. URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed: 2011-02-07. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5wKXFPsRi>)
 22. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larranaga N, Capocaccia R, Martinez C, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Annals of Oncology* 2010;21(Supplement 3):30-36.
 23. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España 2005. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005. URL: http://www.mspsi.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CANCER/opsc_est2.pdf.pdf. Accessed: 2011-01-18. (Archived by Webcite® at <http://www.webcitation.org/5vpvDKmzI>)
 24. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en cáncer del sistema nacional de salud. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006. URL: http://www.mspsi.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CANCER/opsc_est1.pdf.pdf. Accessed: 2011-01-24. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5vzGTO1LB>)
 25. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). Reston, Va: American College of

- Radiology, 2003. URL: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSAAtlas/BIRADSAAtlasexcerptedtext/BIRADSMammographyFourthEdition.aspx. Accessed: 2011-01-25. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5w0U1gR82>)
26. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008 tables. Breast Incidence [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008. URL: http://globocan.iarc.fr/summary_table_site.asp?selection=3142&title=Breast&age_from=1&age_to=10&sex=2&type=0&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=4&submit=%A0Execute%A0. Accessed: 2011-01-25. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5w0WNjQc8>)
 27. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD001877.
 28. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology.* 2003; 3:25
 29. National Health Service. Critical Appraisal Skills Programme Español [Internet]. ES: CASPe 2010. URL:<http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>. Accessed: 2011-02-07. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5wKXt28Kv>)
 30. Canadian agency for drugs and technologies in health. Digital tomosynthesis of the breast: clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines. [Internet]. Ontario: Canadian agency for drugs and technologies in health, 2009. URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis-L1/J0347%20Digital%20Tomosynthesis%20of%20the%20Breast%20final.pdf>. Accessed: 2011-01-25. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5w0bYO30x>)
 31. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. Horizon scanning prioritising summary. Breast tomosynthesis: November 2009 Update. [Internet] Canberra: Australia and New Zealand Horizon Scanning Network, 2009. URL: [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/\\$File/PS%20Update%20Breast%20Tomosynthesis%20as%20a%20screening%20tool.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/$File/PS%20Update%20Breast%20Tomosynthesis%20as%20a%20screening%20tool.pdf). Accessed 2011-01-25. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5w0ads5Ok>)

32. Chen, SC, Carton, AK, Albert, M, Conant, EF, Schnall, MD, and Maidment, AD. Initial clinical experience with contrast-enhanced digital breast tomosynthesis. *Acad Radiol.* 2007;14(2):229-238.
33. Good WF, Abrams GS, Catullo VJ, et al. Digital breast tomosynthesis: a pilot observer study. *Am J Roentgenol.* 2008;190(4):865-9.
34. Chan H-P, Wei J, Sahiner B, et al. Computer-aided detection system for breast masses on digital tomosynthesis mammograms: Preliminary experience. *Radiology.* 2005;237(3):1075-80.
35. Kontos D, Bakic PR, Carton AK, et al. Parenchymal texture analysis in digital breast tomosynthesis for breast cancer risk estimation: a preliminary study. *Acad Radiol.* 2009;16(3):283-98.
36. Zhang J, Wu QJ, et al. Comparing digital tomosynthesis to cone-beam CT for position verification in patients undergoing partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3): 952-957.
37. World Health Organization. Breast cancer: prevention and control. [internet]. Ginebra: World Health Organization, 2011. URL: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index3.html>. Accessed: 2011-01-25. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5w0lEzBje>)

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

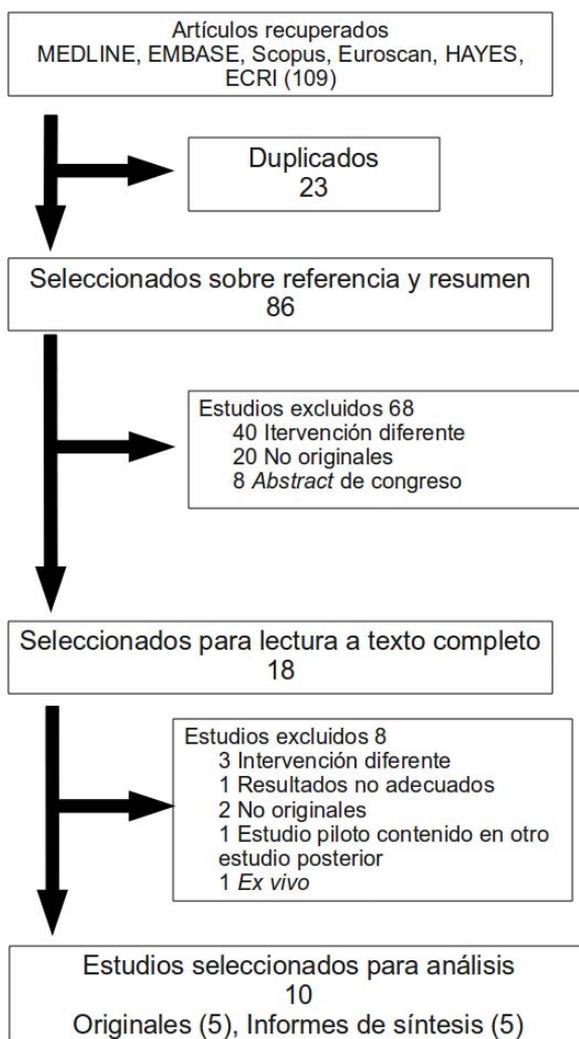
MEDLINE

- #1 *Breast Neoplasms/
- #2 ((breast* or mamma*) and (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or metastas?s)).ti,ab.
- #3 1 or 2
- #4 (tomosynthe* or selenia or VolumeRAD*).ti,ab.
- #5 3 and 4
- #6 ("Sensitivity and Specificity"/ or "Predictive Value of Tests"/ or (sensitiv* or specific* or (predictive adj2 value*) or likelihood or ((false or true) adj2 (positiv* or negativ*))).ti,ab. or di.fs. or (diagnostic or diagnosis).ti.) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or News/ or (animal/ not (animal/ and human/)) or (In vitro/ not (In vitro/ and human/)))
- #7 5 and 6

EMBASE

- #1 'breast tumor'/exp/mj
- #2 breast*:ti OR mamma*:ti AND (cancer*:ti OR neoplasm*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti OR carcinoma*:ti OR metastas?s:ti)
- #3 #1 OR #2
- #4 tomosynthesis:ab,ti OR selenia*:ab,ti OR volumenrad*:ab,ti
- #5 #3 AND #4
- #6 'cancer diagnosis'/de OR 'sensitivity and specificity'/de OR 'sensitivity analysis'/de OR 'diagnostic accuracy'/de OR 'diagnostic error'/exp OR sensitivity*:ab,ti OR specificit*:ab,ti OR (predictive:ab,ti AND value*:ab,ti) OR likelihood:ab,ti OR (false:ab,ti OR true:ab,ti AND (positiv*:ab,ti OR negativ*:ab,ti)) OR diagnostic:ti OR diagnosis:ti
- #7 #5 AND #6 AND [embase]/lim

Anexo 2. Diagrama de recuperación de artículos



Anexo 3. Herramienta QUADAS

Item (pregunta)	Teertstra 2010	Poplack 2007	Gur 2009	Andersson 2008	Fornvik 2010
¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba a estudio en la práctica clínica habitual?	Sí	Sí	No	Sí	Sí
¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿La prueba de referencia es la correcta para detectar la condición estudiada?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El periodo de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba a estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?	Sí	Incierto	Sí	Sí	Incierto
¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?	No	No	Sí	Sí	Sí
¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia a pesar de los resultados de la prueba a estudio?	No	No	Sí	Sí	Sí
¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio (la prueba a estudio no formó parte de la prueba de referencia)?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	No	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?	Sí	Sí	No	No	Sí
¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba a estudio?	Sí	Incierto	Incierto	Incierto	Incierto
¿Cuándo se interpretaron los resultados de la prueba a estudio, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se recogieron los resultados no-interpretables/intermedios de la prueba a estudio?	No	No	No	No	No
¿Se explicaron las pérdidas del estudio?	No	Sí	No	No	No

Anexo 4. Herramienta CASPE

Item (pregunta)	Teertstra 2010	Poplack 2007	Gur 2009	Andersson 2008	Fornvik 2010
¿Existió una comparación adecuada?	No	No	Sí	Sí	Sí
¿Incluyó un espectro adecuado de pacientes?	Sí	Sí	Incierto	Sí	Sí
¿Existe una adecuada descripción de la prueba?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Hubo evaluación ciega de los resultados?	Sí	No	Incierto	No	Incierto
¿La decisión de realizar el patrón de oro fue independiente del resultado de la prueba problema?	No	No	Sí	Sí	Sí
¿Se pueden calcular los Cocientes de Probabilidad?	Sí	Sí	Sí	No	No
¿Cuál es la precisión de los resultados?	Sí	Sí	Sí	No	No
¿Serán satisfactorios en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la prueba y su interpretación?	Sí	No	Sí	Sí	Incierto
¿Es aceptable la prueba en este caso?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Modificarán los resultados de la prueba la decisión sobre cómo actuar?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

