



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Programa de Doctorado en Evolución
Humana, Antropología Física y Forense
TESIS DOCTORAL

EVOLUCIÓN DEL DIAGNÓSTICO DEL CANCER DE MAMA: IMPACTO DE LA MAMOGRAFÍA DIGITAL Y LOS PROGRAMAS DE ASISTENCIA AL DIAGNÓSTICO POR ORDENADOR (CAD).



Cristina Romero Castellano

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

"PROGRAMA DE DOCTORADO EN EVOLUCIÓN HUMANA.
ANTROPOLOGÍA FÍSICA Y FORENSE"



TESIS DOCTORAL

“EVOLUCIÓN DEL DIAGNÓSTICO DEL CANCER
DE MAMA: IMPACTO DE LA MAMOGRAFIA
DIGITAL Y LOS PROGRAMAS DE ASISTENCIA AL
DIAGNÓSTICO POR ORDENADOR (CAD)”

Directores:

D. Miguel C. Botella

D^a Celia Varela Núñez

D^a Enriqueta Muñoz Platón

*Memoria presentada por **Dña. Cristina Romero Castellano** para optar al
grado de Doctor*

Granada, octubre de 2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Cristina Romero Castellano
D.L.: GR 1909-2013
ISBN: 978-84-9028-618-0

El doctorando D^a Cristina Romero Castellano y los directores de la tesis D Miguel C. Botella López, D^a Celia Varela Núñez y D^a Enriqueta Muñoz Platón garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada 4 de octubre de 2012

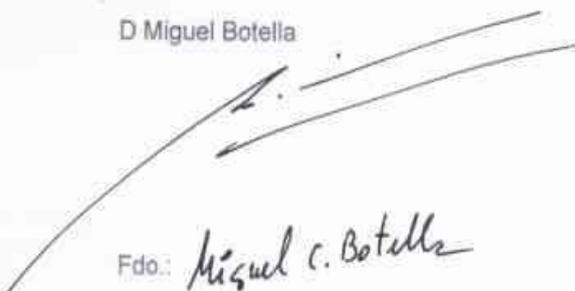
Directores de la Tesis

Doctorando

D Miguel Botella

D^a Cristina Romero

Fdo.:



Miguel C. Botella

Fdo.:



D^a Celia Varela

Fdo.:



D^a Enriqueta Muñoz

Fdo.:



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Anatomía mamaria	5
1.2. Definición de cáncer de mama	12
1.3. Incidencia	13
1.4. Factores de riesgo	14
1.5. Pruebas de imagen diagnósticas en el cáncer de mama	19
1.6. Estadificación tumoral	26
1.7. Programa de cribado de cáncer de mama	28
1.8. El cribado en España	31
1.9. El cribado en el área de Castilla-la Mancha	32
1.10. Técnicas de imagen	34
1.11. Programas diagnósticos asistidos por ordenador (CAD)	49
2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	57
2.1. Mamografía digital aplicada a la población de cribado	59
2.2. Mamografía digital en la población diagnóstica	76
2.3. Evolución del uso de CAD	82
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	93
3.1. Hipótesis	95
3.2. Objetivos	96
4. MATERIALES Y MÉTODOS	97
4.1. Equipamiento	98
4.2. Selección de la muestra	104
4.3. Realización de la lectura	107
4.4. Recogida de datos y análisis estadísticos	115
5. RESULTADOS –Distribucion de variables	118
5.1. Análisis de homogeneidad de número de estudios	120
5.2. Análisis de la distribución por edad	121
5.3. Análisis de mamografías previas	122
5.4. Análisis de los hallazgos radiológicos	122
5.5. Análisis de los carcinomas detectados	123

<u>5.6.</u>	<u>Análisis del hallazgo radiológico de presentación de carcinomas...</u>	<u>125</u>
<u>5.7.</u>	<u>Análisis de detección de carcinoma in situ.....</u>	<u>127</u>
<u>5.8.</u>	<u>Análisis del tamaño tumoral al diagnóstico</u>	<u>129</u>
<u>5.9.</u>	<u>Análisis del número de biopsias percutáneas.....</u>	<u>132</u>
<u>6.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	<u>137</u>
<u>7.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	<u>156</u>
<u>8.</u>	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>159</u>
<u>9.</u>	<u>AGRADECIMIENTOS</u>	<u>219</u>
<u>10.</u>	<u>ANEXOS</u>	<u>220</u>

1. **INTRODUCCIÓN**

El cáncer de mama constituye un importante problema de salud, es la causa más frecuente de cáncer en la mujer joven y es el responsable del 17.5% de las muertes por cáncer en la mujer [1,2].

Las causas directas que originan esta enfermedad, por desgracia, actualmente aún se desconocen.

Hay numerosos factores que se relacionan con un aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad, como son: la edad, la menarquía precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad o la historia familiar (2-4). Desafortunadamente, ninguno de éstos es modificable y por tanto no podemos actuar sobre ellos.

Se ha apuntado también la posibilidad de la influencia de otros agentes como el tabaco, la obesidad, los anticonceptivos orales o el alcohol sin haberse podido demostrar hasta ahora una relación directa causa-efecto con ninguno de ellos.

Tradicionalmente el tratamiento del cáncer de mama ha consistido en una cirugía radical de la mama con mastectomía y linfadenectomía axilar. Sin embargo hoy día las Campañas de detección precoz y las nuevas tecnologías aplicadas al diagnóstico, han permitido detectar el cáncer de mama en estadios más precoces, mejorando el pronóstico y desarrollando

tratamientos más conservadores en los que la paciente participa de una forma activa en la decisión terapéutica.

En este sentido, tanto la mamografía digital como los sistemas de lectura asistida por ordenador (CAD) han jugado un papel fundamental que se pone de manifiesto por las numerosas publicaciones para establecer si existe evidencia científica que permita afirmar que estas nuevas tecnologías aumentan la detección de los cánceres de mama y por tanto, no solo son útiles sino coste-efectivas, ya que requieren importantes inversiones.

No obstante, dada la inexistencia comprobada de trabajos prospectivos sobre el uso de lectura en mamografía digital con CAD, tanto en población de cribado como sintomática, la importancia de este trabajo es vital y de ello dan fe los niveles de impacto de las revistas en que están publicados los trabajos que esta tesis ha generado:

- **“Impact on breast cancer diagnosis in a multi-disciplinary unit following the incorporation of mammography digitalization and computer-aided detection (CAD) systems”**. Romero C, MD; Varela C, PhD; Muñoz E, MD; Almenar A, MD; Pinto JM, MD; Botella M, MD *AJR* 2011; 197:1–6

- **Impacto de la densidad mamaria mamográfica en el funcionamiento de un sistema de detección asistido por ordenador (CAD) en una unidad de patología mamaria.** Romero C, Varela C, Cuenca R, Almenar A, Pinto JM. *Radiologia* 2011;53:456-61. **Finalista al premio de mejor artículo publicado en el 2011** en la revista Radiología
- **“Impact of the introduction of digital mammography and a computer-aided-diagnosis system (CAD) at our multidisciplinary breast unit” (preliminary study).** Romero C, Hidalgo MG, Varela C, et al. *Eur Radiol* 2009 vol 17; 354
- **Sensitivity of a computer-aided-diagnosis system (CAD) applied to full field digital mammography (FFDM) based on breast density** Romero C, Herrero I, Varela C, et al. *Eur Radiol* 2009 vol 17; 178

1.1 ANATOMÍA MAMARIA.

Las glándulas mamarias están presentes en ambos sexos. En el hombre se mantienen rudimentarias toda la vida, en cambio en la mujer están poco desarrolladas hasta antes de la pubertad, cuando empieza el proceso de maduración. El máximo desarrollo de estas glándulas se produce durante el embarazo y especialmente en el período posterior al parto, durante la lactancia.

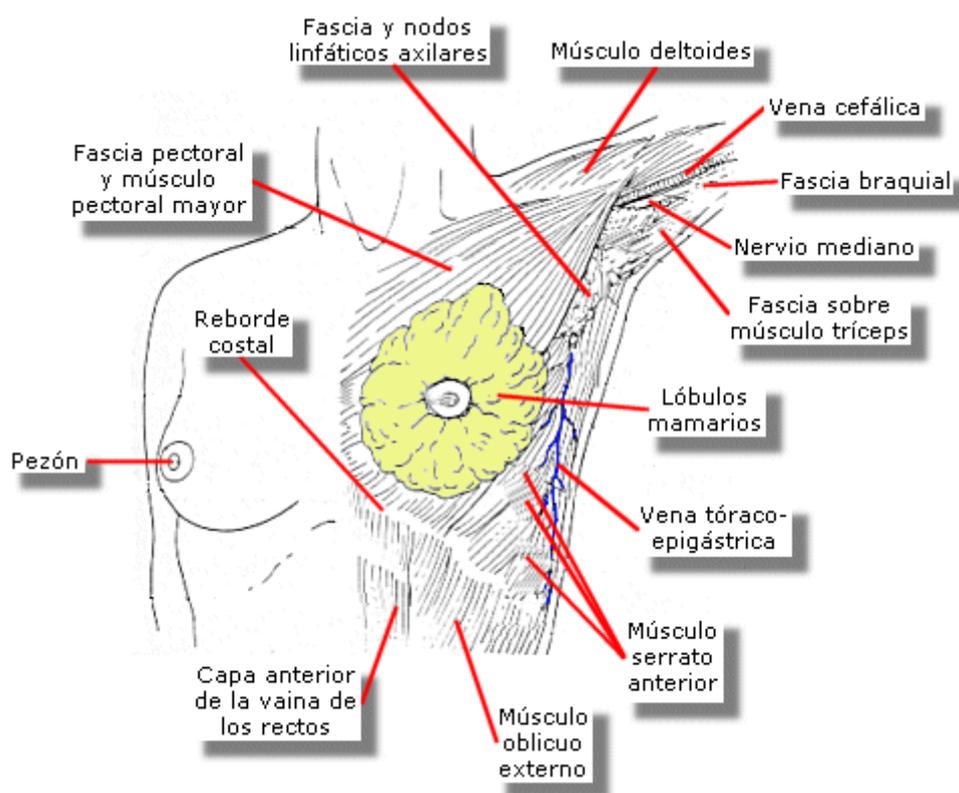
Las mamas están situadas en la parte anterior del tórax y pueden extenderse en medida variable por su cara lateral. Su forma varía según características personales, genéticas y en la misma mujer de acuerdo a la edad y paridad. La mayor parte de la masa de la mama está constituida por tejido glandular y adiposo. Durante el embarazo y la lactancia el tamaño de la mama aumenta debido al crecimiento del tejido glandular.

La base de la glándula mamaria se extiende, en la mayoría de los casos, desde la segunda hasta la sexta costilla, desde el borde externo del esternón hasta la línea axilar media. El área superexterna de cada glándula se extiende hacia la axila y se denomina "prolongación axilar".

La cara profunda de la mama es ligeramente cóncava y se encuentra en relación con el músculo pectoral mayor, el serrato anterior y la parte superior del oblicuo externo del abdomen. La

mama está separada de estos músculos por la aponeurosis profunda. Entre ambas hay un tejido areolar laxo denominado espacio retromamario, éste permite que la mama tenga cierta movilidad sobre la aponeurosis profunda que cubre al plano muscular.

Figura 1. Anatomía de la mama



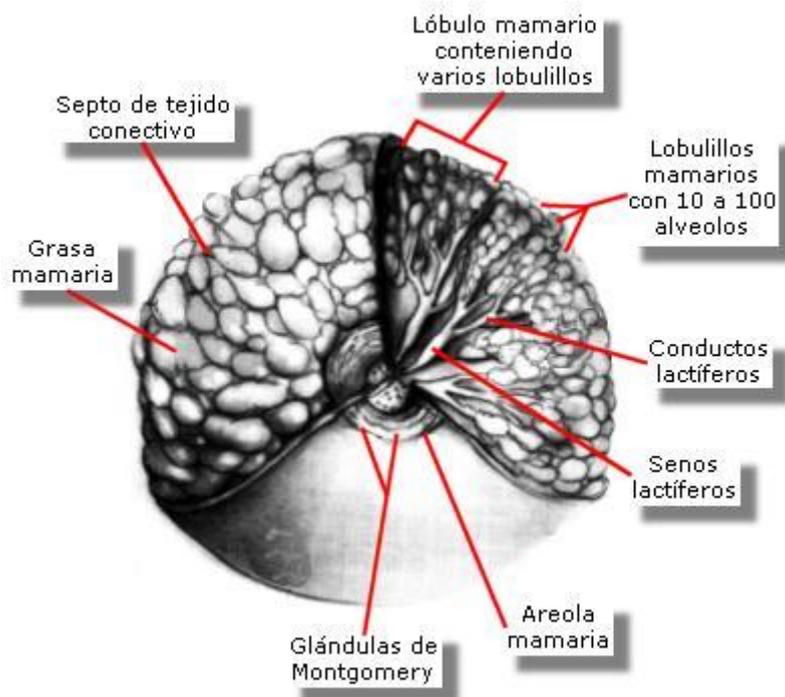
La cara superficial de la mama está cubierta por piel. Aproximadamente en el centro de esta cara se encuentra el pezón que está en relación al cuarto espacio intercostal en la nulípara. La base del pezón está rodeada por una zona de piel hiperpigmentada, de 2.5 cm. denominada areola. El pezón contiene

numerosas fibras musculares lisas, en su mayoría de tipo circular, las que se contraen al estimularlo mecánicamente, originando la erección del pezón.

La areola posee numerosas glándulas sebáceas, entre ellas es posible reconocer algunas que durante el embarazo y la lactancia determinan levantamientos de la piel de la areola, denominadas glándulas de Montgomery, éstas contiene estructuras histológicas similares a la parte glandular d la mama y producen una secreción grasa que lubrica el pezón y la areola.

Bajo la areola se ubican las dilataciones de los conductos galactóforos llamadas senos lactíferos, que acumulan leche y el niño debe exprimir al mamar.

Figura 2. Anatomía de la mama

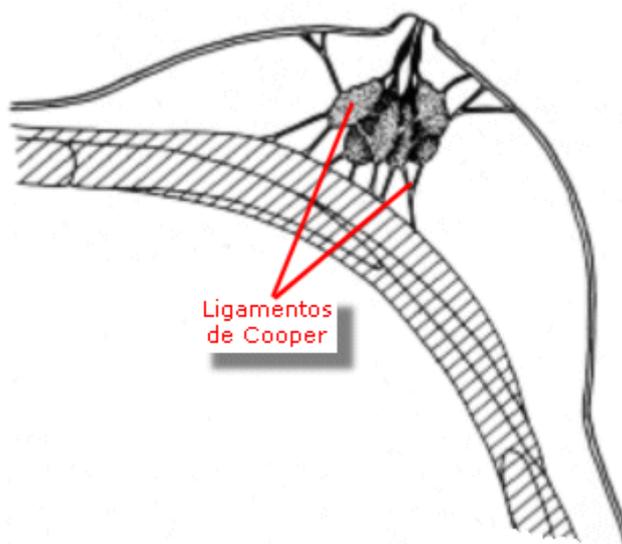


- **Estructura de la glándula mamaria**

La glándula mamaria está formada por tres tipos de tejidos: glandular de tipo túbulo-alveolar, conjuntivo que conecta los lóbulos, y adiposo que ocupa los espacios interlobulares.

El tejido celular subcutáneo rodea la glándula sin que exista una cápsula claramente definida y desde éste se dirigen hacia el interior numerosos tabiques de tejido conectivo. Estos tabiques constituyen los ligamentos suspensorios de la mama o ligamentos de Cooper.

Figura 3. Ligamentos de Cooper

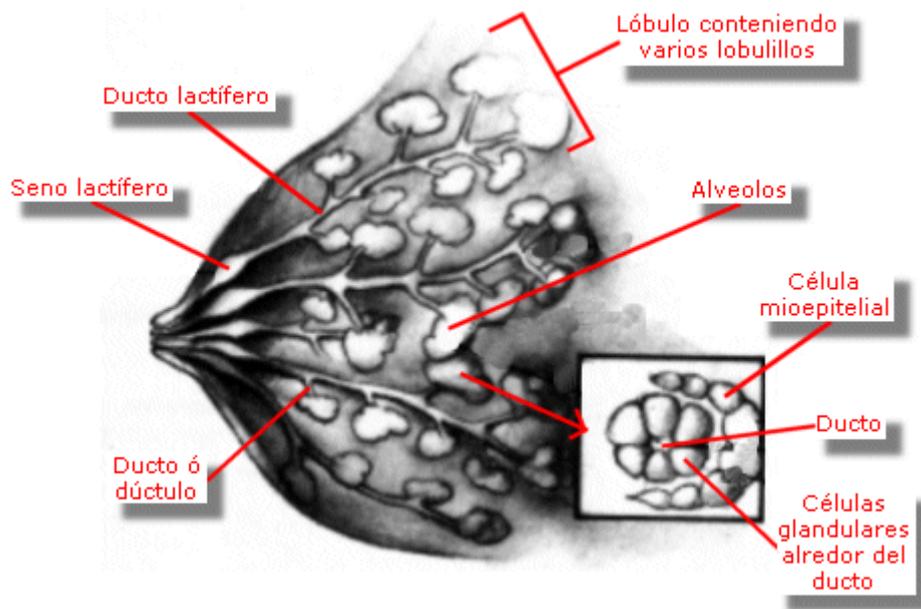


Un conjunto de quince a veinte lóbulos mamarios conforman la glándula mamaria, cada uno con su aparato excretor, que se abre en el pezón por medio de un conducto lactífero.

Los lóbulos mamarios están constituidos por numerosos lobulillos que se encuentran unidos entre sí por tejido conectivo,

vasos sanguíneos y por su sistema excretor, los conductos lactíferos.

Figura 4. Anatomía de la glándula mamaria



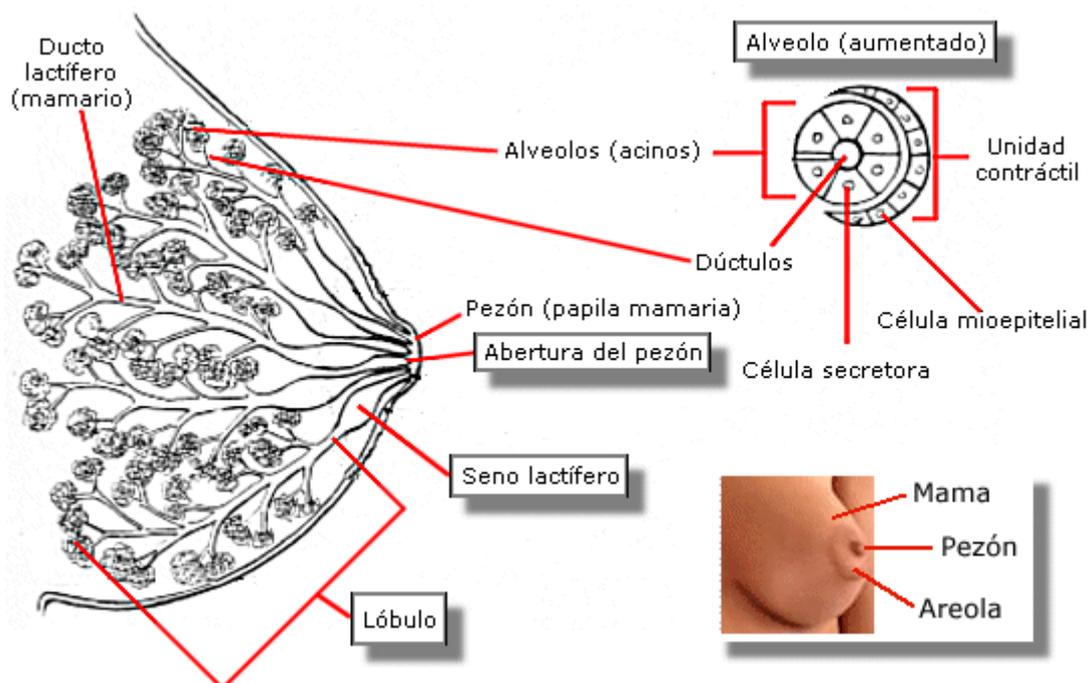
Los lobulillos están formados por diez a cien acinos, cada cual con su conducto excretor denominado conducto terminal. Los acinos están estructurados por un conjunto de células secretoras que producen la secreción láctea y conforman una cavidad a la cual vierten esta secreción, están rodeados de células mioepiteliales y capilares sanguíneos de singular importancia en el proceso de secreción y eyección de la leche.

El sistema de conductos lactíferos que vacía la glándula mamaria es el siguiente: el acino se vacía a través de un conducto terminal, el cual converge con sus congéneres para formar el conducto lobulillar, que recoge la secreción láctea de todos los

acinos de un lobulillo. Los conductos lobulillares se reúnen para formar el conducto interlobulillar, que al unirse con otros conductos de éste tipo, forma el conducto lobular o segmentario, de mayor calibre que los anteriores, que se dirige al pezón y antes de llegar a él, bajo la areola mamaria, se dilata formando el seno lactífero, el que se angosta nuevamente al desembocar en el pezón.

Los conductos están revestidos por epitelio cuboideo o cilíndrico. Por fuera de este epitelio, entre él y la membrana basal, existe una capa de células mioepiteliales muy ramificadas, que envuelven a los conductos y acinos. En los conductos de mayor tamaño el epitelio consta de dos o más capas de células que cerca del orificio externo del pezón se transforman en epitelio plano estratificado.

Figura 5. Anatomía de la glándula mamaria



La estructura de la glándula mamaria varía con la edad y es influenciada por el embarazo y la lactancia.

Antes de la pubertad, la mama posee unos pocos conductos rudimentarios cubiertos en su interior epitelio plano y envuelto en tejido conectivo.

Después de la pubertad, debido a la influencia de las hormonas ováricas, especialmente los estrógenos, los conductos se comienzan a ramificar y en sus extremos se forman pequeñas masas sólidas, esféricas, de células poliédricas, que constituirán los alveolos.

Durante el estado de reposo, el epitelio glandular está separado del estroma vascularizado vecino por una fina zona de fibroblastos, a través de los cuales no penetran vasos. Esta unión epitelio-estromal, posiblemente, ejerce un control sobre el paso de sustancias a las células secretoras.

Los alveolos activos sólo aparecen durante el embarazo, período en el cual, los conductos se ramifican y en su parte terminal se forma un lumen que aumenta de tamaño a medida que se va cargando de secreción.

Simultáneamente aumenta la cantidad de tejido adiposo y la irrigación de la mama. En las últimas semanas del embarazo la secreción adquiere características especiales y se denomina calostro. Algunos días después del parto aparece la verdadera

secreción láctea, la que distiende los alveolos que en ese momento están tapizados por una sola capa de células cilíndricas bajas.

A medida que aumenta la cantidad de secreción, las células se aplanan, desapareciendo los espacios intercelulares o desmosomas. Durante el período de secreción el citoplasma de las células es basófilo, al microscopio electrónico se observan mitocondrias, lisosomas y ribosomas libres.

Encima del núcleo, que se sitúa en la parte más basal de la célula, está el aparato de Golgi al que acompañan grandes vacuolas proteicas y lipídicas.

Después de la menopausia la glándula mamaria se atrofia y los elementos celulares de los alveolos y conductos degeneran, y disminuyen en número.

1.2 DEFINICIÓN DE CÁNCER DE MAMA.

Es la transformación maligna de las células epiteliales de los conductos o los lobulillos mamarios. Conlleva una evolución gradual desde la hiperplasia atípica hasta el carcinoma in situ, el cual se encuentra confinado a la luz de los ductos y acinos sin romper la membrana basal e invadir los territorios vecinos.

La ruptura de la membrana basal implica la invasión del estroma periductal y de los linfáticos y estructuras vasculares. En

este momento nos referimos a él como carcinoma infiltrante o invasivo. Por tanto, la historia natural de los tumores malignos, en líneas generales, es una sucesión de etapas, que comprenden en primer lugar un crecimiento local del tumor; a continuación la colonización de los ganglios linfáticos regionales, y finalmente una embolización a vasos vecinos ocasionando metástasis a distancia.

1.3 INCIDENCIA

Es el cáncer más frecuente en la mujer y continua siendo un problema de salud en nuestro medio. Su origen es multifactorial: la edad, la menarquía precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad o la historia familiar (2-4). Desafortunadamente, ninguno de éstos es modificable y por tanto no podemos actuar sobre ellos.

Toda mujer tiene un riesgo de 1/8 de que se le diagnostique un cáncer de mama a lo largo de su vida (3). Este riesgo aumenta ante la presencia de factores hereditarios, lesiones mamarias de alto riesgo, exposición a radiaciones ionizantes, factores hormonales o dietéticos.

En nuestro país se diagnostican 16000 casos al año que producen la muerte a casi 6000 mujeres.

En Europa se diagnostican 70000 casos nuevos y en EE.UU unos 230000

En España las Comunidades Autónomas que presentan mayor mortalidad por cáncer de mama son Baleares, Cataluña, Aragón y Valencia. Con tasas que oscilan entre 28/100000 mujeres/año en Lérida y 34/100000 mujeres/año en Teruel. Las de menor mortalidad son Castilla y León, Castilla La Mancha y Galicia con tasas que oscilan entre 18/100000 mujeres/año en Lugo y 24/100000 mujeres/año en Salamanca (datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE))

Cabe destacar que si bien en los años 80 y 90 se detectó un aumento de la mortalidad por cáncer de mama, ha sido en el año 2000 cuando se ha detectado un importante giro en la evolución natural de esta enfermedad, objetivándose una disminución de su mortalidad tanto en España como en Europa. Esto se explica por los programas de cribado poblacionales que se fueron instaurando en los años 80 y por la aplicación de nuevas tecnologías diagnósticas, que permitían una mayor detección de lesiones no palpables y por tanto, una disminución de la estadificación tumoral, lo que se traducía en una mejor supervivencia.

1.4 FACTORES DE RIESGO

La mayoría de los cánceres de mama son esporádicos, es decir, ocurren en mujeres sin ningún factor de riesgo conocido. Un

pequeño porcentaje son de origen familiar (20%) y de ellos sólo un 5-10% son de origen genético.

Hay otros factores que se relacionan con un aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad, como son: la edad, la menarquía precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad o la historia familiar (2-4). Desafortunadamente, ninguno de éstos es modificable y por tanto no podemos actuar sobre ellos.

Se ha apuntado también la posibilidad de la influencia de otros agentes como el tabaco, la obesidad, los anticonceptivos orales o el alcohol sin haberse podido demostrar hasta ahora una relación directa causa-efecto con ninguno de ellos. El riesgo relativo de los distintos factores conocidos se encuentra reflejado en la siguiente tabla

TABLA 1. RIESGO RELATIVO SEGÚN FACTORES

RIESGO RELATIVO < 2	RIESGO RELATIVO 2 - 4	RIESGO RELATIVO > 4
Menarquía temprana	Un familiar 1º grado con cáncer de mama	Dos familiares 1º grado con cáncer de mama
Menopausia tardía	Exposición a la radiación	Mutaciones genéticas
Nuliparidad	Cáncer de Mama previo	Neoplasia Lobulillar
Edad >35 de 1º embarazo a término	Mama densa	Cáncer Ductal in situ
Tratamiento Hormonal Sustitutivo		Hiperplasia atípica
Obesidad		Hiperplasia de células columnares
Alcohol		
Enfermedad Proliferativa de la mama		

Un riesgo relativo mayor a cuatro se corresponde con un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. Un riesgo relativo entre 2 y 4 conlleva un riesgo moderado y un riesgo menor de 2 conlleva un riesgo bajo.

1.4.1 FACTORES DE RIESGO BAJO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA

a) Menarquía Tardía, Menopausia precoz y Nuliparidad.

Están relacionados con el nivel endógeno de exposición hormonal ya que se ha observado que los estrógenos están implicados en el desarrollo de cáncer de mama.

b) Terapia Hormonal Sustitutiva (THS).

Ensayos clínicos randomizados publicados en el 2002 que incluyeron a más de 16000 mujeres sanas y después de más de 5 años, demostraron que el riesgo de cáncer de mama invasivo aumentaba en un 26% en las mujeres que tomaban tratamiento hormonal con estrógenos y progesterona frente a las que tomaban placebo ó solo estrógenos.(19-21)

c) Obesidad.

Aumenta el riesgo de cáncer de mama debido a la producción de estrógenos en la grasa del tejido adiposo periférico.

d) Alcohol.**e) Enfermedad Proliferativa Benigna de la Mama.**

Sobre todo la Hiperplasia proliferativa florida ó sólida y la Hiperplasia atípica (que aumenta hasta 5 veces el riesgo).

1.4.2 FACTORES DE RIESGO MODERADO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA**a. Familiares con Cáncer de Mama.**

Si el inicio en el familiar es *premenopáusico* y el familiar es de primer grado el aumento es de 3 veces, pero si es *posmenopáusico* es de solo 1.5 veces.

Si el cáncer del familiar es *bilateral* el aumento del riesgo es de 5

b. Exposición a la Radiación.

El aumento del riesgo es mayor dependiendo de la edad en que se produjo la exposición.

c. Antecedentes Personales de Cáncer de Mama.

El riesgo de desarrollar un carcinoma contralateral en una mujer diagnosticada previamente de cáncer de mama varia entre un 6% y un 8% a los 10 años.

d. Densidad Mamaria.

Los últimos estudios revelan que la densidad mamaria está directamente relacionada con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Así, una mujer con una mama con una densidad tipo 3 ó 4 de BIRADS asocia 2 a 4 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama.

1.4.3 FACTORES DE ELEVADO RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA

a) Mutaciones Genéticas.

Estudios genéticos en familias con cáncer de mama han descubierto dos genes susceptibles de desarrollo de cáncer de mama: BRCA1 y BRCA2 que son de transmisión autosómico dominante. Dichos genes residen en el brazo largo del cromosoma 17(17q) y del 13 (13q) respectivamente.

Una mujer con una mutación del BRCA1 y BRCA2 tiene un riesgo acumulativo del 35% al 80% de desarrollar un cáncer de mama antes de los 70 años.

Estas mutaciones representan sólo un 16% de los carcinomas diagnosticados.

b) Otros Síndromes Genéticos.

- -Síndrome de Cowden.
- -Síndrome de Peutz-Jeghers.

- -Síndrome de Li-Fraumeni
- -Síndrome de Ataxia Telangiectasia.
- -Cáncer de Cólon Hereditario.

c) Lesiones Histológicas de Riesgo Incrementado.

Existen una serie de lesiones que provocan un aumento de riesgo de cáncer de mama.

- La hiperplasia de células columnares es una alteración que afecta a la unidad ductolobulillar terminal, caracterizada por la aparición de varias capas de estratificación celular. Cuando la hiperplasia asocia atipia se denomina atipia de epitelio plano. Que aumenta el riesgo entre un 26% a un 60%.
- La hiperplasia atípica se considera una lesión premaligna cuya siguiente fase evolutiva es el carcinoma in situ.
- El carcinoma lobulillar in situ que a pesar de denominarse así, hoy en día se considera un marcador de riesgo.

1.5 PRUEBAS DE IMAGEN DIAGNÓSTICAS EN EL CÁNCER DE MAMA

Las pruebas de imagen suponen una forma no invasiva e indolora de visualizar los tejidos y órganos del cuerpo de manera que puedan identificarse las anomalías. Existen muchas

técnicas diferentes para diagnosticar el cáncer de mama pero las principales son:

- Mamografía
- Ecografía
- Resonancia magnética (RM)
- CAD

- **Mamografía:**

Es la única prueba validada para el cribado ó diagnóstico precoz del cáncer de mama.

En la mamografía por técnica **convencional** se usan dosis seguras y bajas de rayos X para estudiar mediante imagen la parte interior de la mama. Para producir una imagen muy detallada, el tejido mamario se comprimirá con una placa de plástico liso. Los rayos X atraviesan la mama y forman una imagen en la película de rayos X. Típicamente, se realizan dos imágenes de cada mama.

La **digitalización** de la mamografía como posteriormente exponemos ha permitido la utilización de herramientas o programas de lectura asistida como el **CAD**, que permite evitar los fallos que se producen por los errores en la observación.

- **Ecografía (ultrasonografía):**

En la ecografía se usan ondas de sonido de alta frecuencia y sus ecos para crear una imagen. La ventaja principal de la ecografía es que se pueden observarse órganos internos y otras estructuras sin usar radiación.

La máquina de ultrasonidos transmite pulsos de sonido a su cuerpo usando una sonda. Las ondas de sonido viajan a través del cuerpo hasta que golpean un límite entre tejidos (p. ej., entre líquido y partes blandas, partes blandas y hueso).

En el límite, algunas de las ondas de sonido se reflejan de nuevo hacia la sonda, mientras que algunas viajan más hasta que alcanzan otro límite y se reflejan. Las ondas reflejadas son detectadas por la sonda y remitidas a la máquina, que calcula la distancia desde la sonda al tejido u órgano. La máquina muestra las distancias e intensidades de los ecos en la pantalla, formando una imagen bidimensional.

La ecografía mamaria se utiliza sobre todo para caracterizar lesiones nodulares valorando su tamaño, márgenes, morfología, ecogenicidad etc. Además son una estupenda guía para el intervencionismo ya que nos permiten ver la aguja en tiempo real y

realizar tanto procedimientos diagnósticos (biopsias) como terapéuticos como drenajes

TABLA 2: CLASIFICACIÓN BI_RADS DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS.

Ecoestructura circundante	Ecoestructura homogénea	Grasa Fibroglandular
	Ecoestructura heterogénea	
	Morfología	Ovalada Redondeada Irregular
	Orientación	Paralela al plano cutáneo No paralela al plano cutáneo
	Márgenes	Circunscritos
		No circunscritos
	Límites de la lesión	Límite o interfase abrupta Halo ecogénico
	Nódulos	Patrón ecogénico
Hallazgos acústicos posteriores		Sin hallazgos acústicos posteriores Refuerzo posterior Sombra acústica Patrón combinado o mixto
	Tejido circundante	Conductos Cambios en los ligamentos de Cooper Edema Distorsión de la arquitectura Engrosamiento cutáneo Retracción / irregularidad cutánea
Calcificaciones		Macrocalcificaciones ($\geq 0.5\text{mm}$) Microcalcificaciones fuera de un nódulo Microcalcificaciones dentro de un nódulo
Casos especiales		Microquistes agrupados Quistes complicados Nódulo en o sobre la piel Cuerpos extraños Ganglios linfáticos intramamarios Ganglios linfáticos axilares
Vascularización		Presente o ausente Presente inmediatamente adyacente al nódulo Aumento difuso de vascularización en tejido circundante

Las máquinas de ecografía más nuevas son capaces de crear imágenes tridimensionales. En estas máquinas, se adquieren imágenes bidimensionales moviendo las sondas a través de la superficie corporal o rotando las sondas insertadas. Los estudios bidimensionales se combinan después con software de ordenador especializado para formar imágenes en 3D.

Las pruebas de imagen en 3D permiten al médico ver mejor el órgano examinado y se usan a menudo para la detección precoz del cáncer en la próstata, el colon, el recto y la mama. La elastografía es también una aplicación ecográfica que permite caracterizar los nódulos para distinguir mejor los BI-RADS 3 de los 4

- **Resonancia magnética (RM):**

La RM usa un fuerte imán y ondas de radiofrecuencia para producir una imagen de sus órganos y estructuras internos. Bajo la influencia del fuerte imán, los átomos de hidrógeno del cuerpo se alinean como las agujas de una brújula. A continuación, se expone al paciente a ondas de radio que hacen que los átomos de hidrógeno cambien momentáneamente de posición. En el proceso de volver a su orientación bajo la influencia del imán, emiten una breve señal de radio. La intensidad de estas ondas de radio refleja el tipo de tejido que existe en esa área del cuerpo.

El sistema de RM pasa por el área del cuerpo que se está estudiando, punto por punto, recogiendo información acerca de las ondas de radio emitidas. Un ordenador genera una imagen de los órganos y estructuras basada en estos registros de las ondas de radio.

La RM hoy en día es el método más sensible para la detección del cáncer de mama, convirtiéndose en un elemento imprescindible para la estadificación, seguimiento de la adyuvancia, estudio del carcinoma oculto de mama, diferencias entre fibrosis y recidiva, seguimiento de cirugía conservadora, etc...

La nueva edición de BI-RADS incluye ya una caracterización de las lesiones para la RM

TABLA 3: TABLA DE LEXICO DE ACR-BI-RADS EN LOS HALLAZGOS DE RM

Foco / Focos	Lesiones ≤ a 5mm	
Nódulo	Morfología	Redondeada
		Ovalada
		Lobulada
		Irregular
	Márgenes	Bien delimitado
		Irregular
		Espiculado
	Realce interno del nódulo	Homogéneo
		Heterogéneo
		Captación "en anillo"
		Septos internos hipointensos
		Septos internos que se realzan
		Realce central
Realce no nodular	Distribución	Area focal
		Realce lineal
		Realce ductal
		Realce segmentario
		Realce regional
		Múltiples regiones de realce
		Realce difuso
	Patrones de realce interno	Realce homogéneo
		Realce heterogéneo
		Realce puntiforme
		Realce "en empedrado"
	Realce reticular / dendrítico	
	Simétrico o asimétrico	
Hallazgos asociados		Retracción o inversión de pezón
		Hiperseñal ductal precontraste
		Retracción cutánea
		Engrosamiento cutáneo
		Infiltración cutánea
		Edema
		Adenopatías
		Invasión del músculo pectoral
		Invasión de la pared torácica
		Hematoma / sangrado
		Ausencia de señal anormal
	Quiste	
Localización de las lesiones	Localización	
	Profundidad	
Vascularización: Valoración de curvas cinéticas	1. Escoger la curva cinética más sospechosa . 2. Describir las curvas de intensidad de señal/tiempo . -Describir fase de realce inicial -Describir fase tardía y patrón de realce en los 2 min: <ul style="list-style-type: none"> • Persistente • En meseta (plateau) • Lavado (washout) 	

1.6 ESTADIFICACIÓN TUMORAL

Desde los comienzos de la oncología se ha intentado clasificar los tumores según su extensión.

En los pacientes con cáncer de mama la clasificación utilizada es la TNM que recoge el tamaño tumoral, la presencia o no de ganglios linfáticos y la presencia o no de metástasis.

A su vez, dicha clasificación nos sirve para establecer estadios de la enfermedad (Tabla 4).

TABLA 4. ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0

	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
IIIB	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
<p><i>T: tamaño tumoral; N:afectación ganglionar;</i></p> <p><i>M: metástasis</i></p> <p><i>Fuente: Sobin LH:1999.</i></p>			

Esta clasificación se utiliza también para establecer factores pronóstico, de tal forma que para el estadio I la tasa de supervivencia de la enfermedad a los 5 años es del 90%. Sin embargo, la supervivencia desciende a un 57% a los 5 años si se trata de un estadio II (A ó B)

Por tanto, la estadificación tumoral es vital para establecer distintas estrategias terapéuticas.

Esto implica que no sólo es importante el diagnóstico del cáncer de mama, sino que éste **diagnóstico debe hacerse lo antes posible** [5,6].

Es por este motivo, por el que se han puesto en marcha en todo el mundo las campañas de cribado de cáncer de mama.

1.7 PROGRAMAS DE CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA

El término “cribado” fue definido por el *American College of Radiology* (ACR) como la exploración radiológica destinada a detectar cáncer de mama en mujeres asintomáticas.

Se supone que un tumor se hace palpable por encima de un centímetro y por tanto en ese caso la mujer acude ya con un síntoma. La idea es que aquellas que tienen la enfermedad en estadios iniciales (aún sin manifestaciones clínicas) puedan beneficiarse de un tratamiento precoz, mejorando así su supervivencia.

Desde los años 60 ha habido siete estudios randomizados para evaluar la utilidad de los programas de cribado en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama.

Las mujeres se dividían en dos grupos: uno al que se les ofertaba el cribado y otro que hacía de grupo de control.

El rango de edad era variable pero todos incluían el intervalo comprendido entre 45 a 59 años. Algunos se hacían sólo con mamografía y otros incluían exploración clínica.

Seis de estos estudios encontraron que el cribado reducía la mortalidad en el rango de edad utilizado en el estudio para hacer el cribado [7].

En tres (*Health Insurance Plan of Greater New York (HIP)*, *Swedish Two-County and Edinburgh*), existía una reducción estadísticamente significativa de las muertes por cáncer de mama 23%, 32% y 29% respectivamente [8-10], para los rangos de edad incluidos; sin embargo, otros tres no mostraron reducciones estadísticamente significativas (*Malmö, Stockholm and Gothenburg*) [11,12y13].

Para las mujeres por debajo de 45 años, los resultados fueron contradictorios y no concluyentes, probablemente porque las mujeres con este rango de edad no tienen una incidencia de cáncer tan alta.

En 1997 un metanálisis en mujeres entre 40-49 años, dentro del estudio de *Swedish Two-County*, encontró diferencias significativas en la reducción de muertes por cáncer de mama, concretamente un 29% (riesgo relativo de 0.71 con un intervalo de confianza del 95% (0.57-0.89) [14].

El problema principal en las mujeres jóvenes es que su mama contiene mucho tejido glandular por tanto, esto se traduce

mamográficamente en un aumento de densidad que dificulta la correcta visualización y lectura de las placas mamográficas, disminuyendo su sensibilidad diagnóstica.

En respuesta a la incertidumbre creada por la eficacia del cribado en junio del 2002 varias organizaciones de salud internacionales organizaron el *Global Summit Mammography Screening*. Una vez evaluados todos los datos se concluyó que el cribado conseguía una reducción de la mortalidad por cáncer de mama de un 23% [15,16].

En cuanto a ***cómo hacer ese cribado*** no hubo dudas, la importancia de la mamografía y su papel en el cribado del cáncer de mama fue demostrado en el *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (BCDDP) que se llevó a cabo en USA en los años 70. En este estudio más del 42% de los cánceres de mama eran indetectables clínicamente y sólo se podían diagnosticar con mamografía.

La organización de programas de cribado poblacionales ha permitido ya reducir en todo el mundo la mortalidad del cáncer de mama siendo la más significativa la de **Tabar et al.** [17] que publicaron una reducción del 60% en mujeres entre 40 y 69 años.

Esta disminución se debió sin duda a los criterios de calidad aplicados, tales como:

- Realización de **dobles proyecciones** por mama.
- Periodicidad **bianual**.
- Aplicación de **dobles lecturas independientes**.

1.8 EL CRIBADO EN ESPAÑA

El cáncer de mama representa el 26% de la incidencia de cáncer en las mujeres de los países de la Unión Europea (aproximadamente se producen 160.000 nuevos casos anualmente).

Las tasas más altas corresponden a los Países Bajos, con 120 casos por 100.000, y las más bajas a Grecia con cerca de 60 por 100.000. A partir de los 35 años de edad se observa un incremento en la incidencia, que alcanza el máximo entre los 60 y 70 años.

También existen importantes diferencias en la mortalidad entre países, siendo los que presentan las tasas más elevadas Holanda, Irlanda, Dinamarca y Reino Unido, con cifras que superan a la media europea entre un 20 y un 25%.

España presenta una de las tasas de mortalidad más bajas, junto con Finlandia y Grecia.

Aún así, en España, el cáncer de mama es el tumor que mayor número de muertes produce en las mujeres (18,2% de la mortalidad por cáncer).

La tasa de mortalidad por cáncer de mama en España oscilaba en los años 80 entre 16,6 y 18,1 por cada 100.000 mujeres, continuando en los años siguientes con una tendencia ascendente alcanzando en el año 2000 una tasa bruta de 27,5 por cada 100.000 mujeres [18,19].

La mortalidad ajustada a la población mundial es de 15.9 por *International Agency Register of Cancer (IARC)*.

En nuestro país cada una de las 17 comunidades autónomas es responsable de su programa de cribado siguiendo las directrices de calidad marcadas por la Comunidad Europea.

El primero que se puso en marcha fue el de la Comunidad Autónoma de Navarra en los años 90.

1.9 EL CRIBADO EN EL ÁREA SANITARIA DE CASTILLA-LA MANCHA

En el período de tiempo comprendido entre 1980 y 2000 se produjeron 106.481 defunciones en España por cáncer de

mama, de las cuales 4.171 correspondieron a Castilla La Mancha.

El programa de detección precoz de cáncer de mama se inició en el año 1992 como experiencia piloto en el Área de Salud de Talavera de la Reina.

En este mismo año se hizo extensivo a la provincia de Cuenca y posteriormente fue implantándose en el resto de la región, con la incorporación de las provincias de Ciudad Real y Toledo en 1993, Guadalajara en 1995, Albacete 1996 y el área sanitaria Mancha – Centro en 1997.

El área sanitaria de Toledo comprende un total de 80000 mujeres comprendidas entre 45 y 69 años incluyendo la zona de la provincia de Toledo y Talavera de la Reina.

El cribado se realiza bianualmente y con dos proyecciones por mama. El sistema de lectura es doble (con dos radiólogos), pero sin consenso.

Durante los diez primeros años de desarrollo del programa, se considera como población diana a las mujeres residentes en Castilla La Mancha, con edades comprendidas entre 45 y 64 años de edad.

En Castilla-La Mancha, durante el año 2004 las **defunciones en mujeres atribuibles** al cáncer de mama representaron el 14.5% del total de las ocasionadas por otros cánceres.

Las tasas brutas y ajustadas de mortalidad en mujeres han sido de 25.76 y 24.96 por 100.000 respectivamente.

El riesgo acumulado de padecer un cáncer de mama entre 0 y 79 años es de 6.59% y el riesgo acumulado de fallecer por cáncer de mama en mujeres entre 0 y 65 años es de 0.85%.

1.10 TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA.

Sabemos que la mamografía es la técnica validada para el diagnóstico de cáncer de mama por excelencia.

Durante tres décadas la mamografía analógica (ó convencional) con lectura en película ha sido utilizada con enormes ventajas, principalmente por su alta resolución espacial y su buena resolución del contraste (Tabla 5). No obstante tiene limitaciones con unos datos globales del 80% de sensibilidad y una baja especificidad [20,21].

TABLA 5. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA MAMOGRAFÍA CONVENCIONAL

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Alta resolución espacial.	Rango dinámico limitado por la película.
Buena resolución de contraste.	Sin capacidad de ajustar el contraste.
Diferentes tamaños de receptor de imagen.	Alta susceptibilidad a artefactos.
Bajo coste.	Limitación en mama densa. Coste de procesado de película.
Lectura en negatoscopio.	Imposibilidad de pos-procesado.

La mamografía digital de campo completo ha surgido como alternativa, con la intención de superar las limitaciones de la mamografía analógica, aprovechando todas las ventajas que conlleva el llamado “entorno digital” [22,23].

Un servicio de radiología que trabaja en un “**entorno digital**”:

- Funciona sin película radiográfica y sin papel.

- Se elimina la repetición de estudios por el fácil acceso a imágenes (en red, CD), evitándose exposiciones radiológicas innecesarias.
- Los estudios no se pierden.
- La imagen esta inmediatamente disponible en la red.
- Hay posibilidad por tanto de consulta remota de la imagen.
- Los informes se pueden realizar de forma idónea en el momento oportuno. “en tiempo real”.
- Aumenta la eficiencia de los radiólogos, al disminuir el tiempo necesario para visualizar los estudios y realizar el informe.
- Se acelera la distribución de los resultados a los clínicos teniendo ésto indudables beneficios para la atención a los pacientes.
- Aumenta la seguridad diagnostica al incorporar robustas herramientas de apoyo al diagnostico en las estaciones.

- Cuenta con potentes Sistemas de Información que facilitan la gestión y la toma de decisiones
- Permite una nueva logística basada en la resolución inmediata.

En la mamografía analógica, todo el proceso radiológico se centra en la película como sistema de adquisición, procesado, lectura y archivo de imágenes. Esto exige un cuidado exquisito en todos los pasos para obtener resultados óptimos.

En la mamografía digital estos procesos se realizan independientemente, por lo tanto la optimización de cada paso contribuye a la calidad de la imagen.

La mamografía digital, además, técnicamente ofrece un potencial de mejora porque tiene una mayor eficiencia en la absorción de los fotones, una respuesta lineal con un rango dinámico amplio, y es un sistema de adquisición de imágenes de menor ruido (directo ó indirecto).

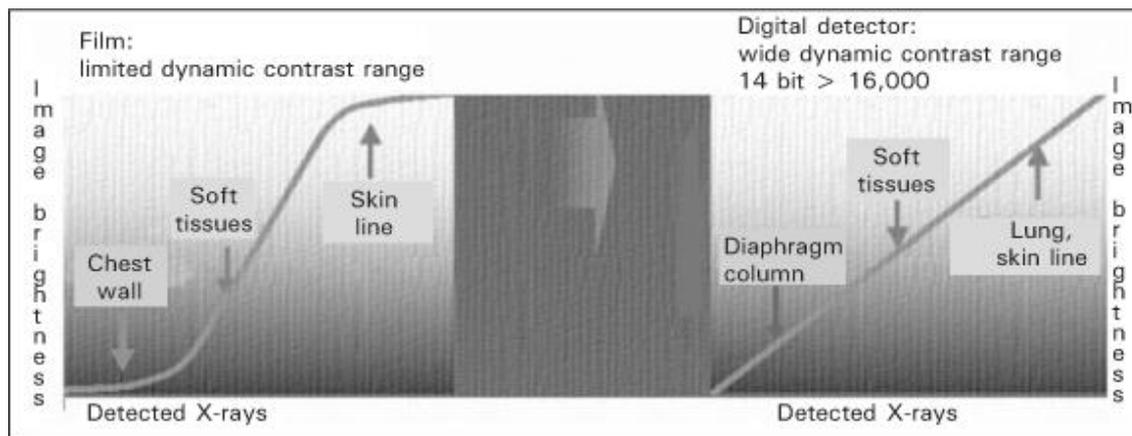


FIG.1 COMPARATIVA DEL COMPORTAMIENTO DE LA LÍNEA DEL RANGO DE CONTRASTE DE LA PELÍCULA CONVENCIONAL FRENTE AL DETECTOR DIGITAL

Otras de las ventajas añadidas de la mamografía digital frente a la convencional es la rapidez, y el tiempo de procesado es menor y disminuye la dosis de radiación.

La mamografía digital puede mitigar la dosis, debido a su eficiencia en la razón señal/ruido.

Los protocolos que garantizan la calidad para la mamografía analógica establecen como promedio el límite de aceptabilidad en 12mGy para la dosis de entrada y 3mGy para la dosis glandular.

En la tercera edición de la *Guía Europea* para el aseguramiento de la calidad en mamografía se ha incrementado a 15mGy el límite de aceptabilidad de la dosis de entrada [24].

Diversas publicaciones ponen de manifiesto una reducción en la dosis de radiación de la mamografía digital con respecto a la convencional, en un porcentaje entre el 10% y el 50% [25,26].

Además, permite la manipulación y el pos-procesado de la imagen (cambios en los parámetros de ventana, ampliación, zoom, inversión y otros programas asociados), lo que contribuye a disminuir el número de repeticiones por cuestiones técnicas y de proyecciones adicionales.

Otra gran ventaja es el almacenamiento de la información, puesto que en mamografía convencional únicamente contamos con un original que puede perderse; sin embargo, la mamografía digital posibilita el almacenamiento de la información en **PACS** (*Picture Archiving Communication System*) que permiten disponer de la imagen en cualquier momento y aprovechar las ventajas de la telerradiografía y el *diagnóstico asistido por ordenador* (**CAD**).

Abiertas al futuro quedan las mamografías digitales con contraste y la tomosíntesis (Tablas 6 y 7).

TABLA 6. VENTAJAS ATRIBUIDAS A LA MAMOGRAFÍA DIGITAL

VENTAJAS TÉCNICAS	VENTAJAS CLÍNICAS
Mejor resolución de contraste.	Menos repeticiones.
Menor ruido.	Menos proyecciones adicionales.
Pos procesado más eficiente.	Menos rellamadas.
Menor dosis (20-50%).	Detección mejor de lesiones.
Mayor rapidez (80%).	Valoración mejor de la mama densa.
Almacenamiento en PACS.	Mayor simplicidad en la recuperación de estudios previos.
Posibilidad de uso de CAD.	Mejoras en la detección por el uso de CAD
Tomosíntesis	Telerradiología

TABLA 7. MEJORAS DE LA PRODUCTIVIDAD EN LA MAMOGRAFÍA DIGITAL.

MEJORAS DE LA PRODUCTIVIDAD EN LA MAMOGRAFÍA DIGITAL
1) Mayor volumen de pacientes estudiados por equipo.
2) Menores costes del diagnóstico: ahorro de rellamadas y biopsias innecesarias
3) Menores costes de funcionamiento: desaparición de película y de los gastos asociados al soporte físico
4) Menores costes de mantenimiento de documentación médica

Otros tipos de **beneficios esperados** de la mamografía digital frente a la mamografía convencional son los que se exponen a continuación en la siguiente tabla (Tabla 8):

TABLA 8. BENEFICIOS ESPERADOS

BENEFICIOS CUANTITATIVOS	BENEFICIOS CUALITATIVOS	BENEFICIOS ECOLÓGICOS
Ganancias de productividad en mamografía.	Mejora en la detección temprana.	Supresión de productos químicos asociados al procesado.
Reducción de las tasas de falsos positivos con ahorro de costes diagnósticos	Reducción de radiación.	
Reducción del tiempo de ausencia del trabajo.	Disminución de las desigualdades en salud al facilitar la telerradiología.	

El Primer mamógrafo digital fue comercializado en España en el año 2000.

En el año 2005, cuando nuestro hospital adquiere el mamógrafo digital, había en España un total de 79 equipos.

La sustitución por tanto, es lenta; no sólo por la mayor inversión sino porque, como posteriormente veremos, algunos de los beneficios no están claramente demostrados por lo que son necesarias más investigaciones y publicación de sus resultados.

Su aplicación debe ser evaluada en el contexto clínico, analizando el rendimiento diagnóstico de la técnica (sensibilidad y especificidad).

1.10.1 El Problema de los Costes entre ambas Técnicas.

El crecimiento de las ventas de equipos de radiografía digital indirecta (CRM) contrasta con las predicciones realizadas en los años 1999 y 2000 acerca de que la radiografía digital (DR) desplazaría a la CRM a partir de 2001 o 2002.

La adopción de la modalidad DR no ha cumplido las expectativas, incluso en los Estados Unidos, donde hay un buen número de gestores dispuestos a arriesgarse con nuevas tecnologías y cuentan con menores restricciones financieras debido a la naturaleza privada del sistema sanitario.

El elevado precio de los equipos DR, su costoso mantenimiento, y el temor a una rápida obsolescencia de la primera generación de productos DR mermaron sus ventas.

Numerosos hospitales prefirieron esperar a que madurase la radiografía digital y, en su lugar, compraron equipos CRM de gran rendimiento. Sin embargo, ahora disponemos de los resultados del estudio DMIST y OSLO II acerca de la potencial mejora en la detección de cáncer de mama gracias a la tecnología digital.

Si bien, el campo de la imagen en medicina cuenta con más de un siglo de historia, la radiología claramente ha revolucionado la medicina en general y la medicina diagnóstica en particular.

Sin embargo, no ocurre lo mismo en lo que respecta a la estandarización de los procedimientos y a la rigurosa valoración de la eficacia clínica, y menos aún, en la medición del beneficio para la sociedad de tales innovaciones.

Podemos definir tres áreas donde cabe la posibilidad de avanzar: *rendimiento diagnóstico* (exactitud entre alternativas o modalidades); *relevancia clínica* (nivel de mejora diagnóstica y de eficiencia tecnológica); y *generalización* (validez externa difícil de valorar por la casi total imposibilidad de llevar a cabo estudios prospectivos ciegos en términos de coste, complejidad y otras consideraciones clínicas).

El cambio tecnológico modifica el concepto y alcance de la atención sanitaria, el propio concepto de la salud y de la

enfermedad, los estilos de práctica clínica, la cualificación del capital humano, el gasto sanitario, la cobertura aseguradora, el bienestar social de las poblaciones, la equidad de los servicios de salud, su convergencia y la propia organización de la atención sanitaria.

Las tecnologías de diagnóstico por imagen tienen mayor impacto organizativo que clínico. Su ritmo de difusión ha sido muy acelerado en las últimas décadas con una distribución de dotaciones desigual entre regiones.

Se sabe poco de la relación coste-efectividad de muchas de estas innovaciones en las etapas de adopción y difusión temprana. El énfasis en las evaluaciones debe situarse en la estimación de la productividad marginal más que en su impacto sobre el gasto.

Resulta conveniente esbozar las peculiaridades que dentro de la evaluación de tecnologías sanitarias en general tienen aquellas destinadas al diagnóstico por imagen.

Comenzando por los objetivos, dos son los más relevantes: el primero, ayudar a la decisión institucional (agencias de evaluación que informan de la incorporación al mercado de la nueva tecnología) y a la decisión profesional (médicos radiólogos y directores de los centros sanitarios que han de conocer de forma

aséptica las bondades de la nueva máquina); el segundo tiene que ver con la mejora de la práctica clínica y de la calidad de los servicios prestados con el uso de la tecnología en cuestión.

El proceso de evaluación de tecnologías sanitarias se guía por el principio de sustentación en las pruebas científicas.

La seguridad y la exactitud son los elementos cruciales; además de la colaboración con los profesionales implicados, fundamentalmente radiólogos; la consecución de información relevante en tiempo sobre el rendimiento, eficacia, pertinencia y aplicabilidad de los informes generados por las agencias de evaluación de tecnologías; y, por último, un acercamiento global que incluya aspectos técnicos, clínicos, económicos, éticos y organizativos.

En las tecnologías de la imagen los aspectos organizativos y de cambio de pautas de trabajo se nos antojan especialmente importantes.

Existen cuatro niveles de evaluación para las tecnologías de diagnóstico por imagen:

- 1) **Rendimiento diagnóstico:** donde el cálculo de la sensibilidad, la especificidad y el ROC son claves.

- 2) **Eficacia diagnóstica:** así como el impacto sobre el diagnóstico para el médico con la estimación de probabilidades diagnósticas antes y después de la imagen.
- 3) **Impacto sobre la estrategia terapéutica:** con la valoración de la decisión antes y después.
- 4) **Beneficio para el paciente.**

Asimismo, los límites de la evaluación de las tecnologías de diagnóstico por imagen pueden ser:

a) Relacionadas con el sistema sanitario:

Las decisiones de adopción de tecnologías a nivel micro (servicio de hospital) son las que mueven las de Nivel macro (política sanitaria) ya que son estas primeras las que crean la demanda social y la necesidad profesional por imperativo tecnológico.

Por otra parte conviene señalar el cambio fundamental registrado en el rol de la mamografía como una herramienta de salud pública en las campañas de cribado.

b) Específicas del campo de la imagen:

La naturaleza dinámica del desarrollo tecnológico de la mamografía digital limita en el momento actual la capacidad para contrastar las relaciones de eficiencia diagnóstica y eficiencia operativa con respecto a la mamografía convencional.

Existen numerosos factores variables por el lado de los proveedores como son la configuración funcional, la arquitectura de integración con el resto de modalidades diagnósticas y los continuos refinamientos de *hardware* y *software* de los equipos.

Otras variables importantes se refieren al efecto centro (organización, población, variabilidad de los protocolos, dependencia patrimonial y orientación de la actividad) y el efecto operador (competencia de los actores, experiencia, aprendizaje).

c) Abordaje multidimensional de la evaluación.

El clima actual de responsabilidad fiscal y justificación del coste sanitario provoca una necesaria evaluación desde diversos aspectos de la mamografía digital. Su implementación supone una operación intensiva de capital y rediseño del esquema asistencial.

En mayor medida que con otras modalidades de imagen diagnóstica, es muy importante la influencia de actores sociales como proveedores, pacientes y estamentos sociales y políticos.

En el estado actual de inicio de la difusión de la mamografía digital, las organizaciones sanitarias deberán tomar decisiones sobre el desarrollo de esta tecnología según sus expectativas clínicas, posicionamientos estratégicos y recursos disponibles.

1.11 PROGRAMAS DIAGNÓSTICOS ASISTIDOS POR ORDENADOR (CAD).

Se define **CAD** (Computer-Aided Diagnosis) como el diagnóstico hecho por un radiólogo, el cual usa el resultado de un análisis realizado mediante ordenador, como "segunda opinión", para así proporcionar un diagnóstico final [27].

Se sabe que entre el 10 y el 20% de los cánceres de mama podrían ser detectados con anterioridad. Las causas de dichos errores pueden deberse a:

- Errores de percepción.

- Errores de mala interpretación.

Dada la importancia que el cáncer de mama tiene, las posibles soluciones que se han apuntado para evitar este problema son:

- La doble lectura.
- Incorporación de la Mamografía Digital.
- Detección/Diagnóstico Asistido por Ordenador (CAD, Computer-Aided Diagnosis).

Por tanto, hoy en día el CAD no pretende sustituir al radiólogo sino ser una herramienta de ayuda a modo de **segunda opinión** intentando solucionar los problemas de fatiga y falta de concentración.

Los algoritmos CAD ayudan a los radiólogos a reducir los descuidos en la observación mediante la identificación de áreas que pueden justificar una segunda revisión.

Existen dos tipos de CAD:

- **CAD DE DETECCIÓN.** Cuyo fin es detectar zonas sospechosas de cáncer de mama. Hoy en día existen dos sistemas aprobados por la FDA, que son: **R2 Technology** (recibió la aprobación FDA 1998), e **ICAD**.
- **CAD DIAGNÓSTICOS.** Ayudan a la clasificación de hallazgos radiológicos, estableciendo una graduación de riesgo (no comercializados).

El CAD maneja dos algoritmos matemáticos independientes para detectar dos grandes grupos de manifestaciones radiológicas que frecuentemente asocian cáncer de mama, como son:

- **Distorsiones arquitecturales, asimetrías y masas.**

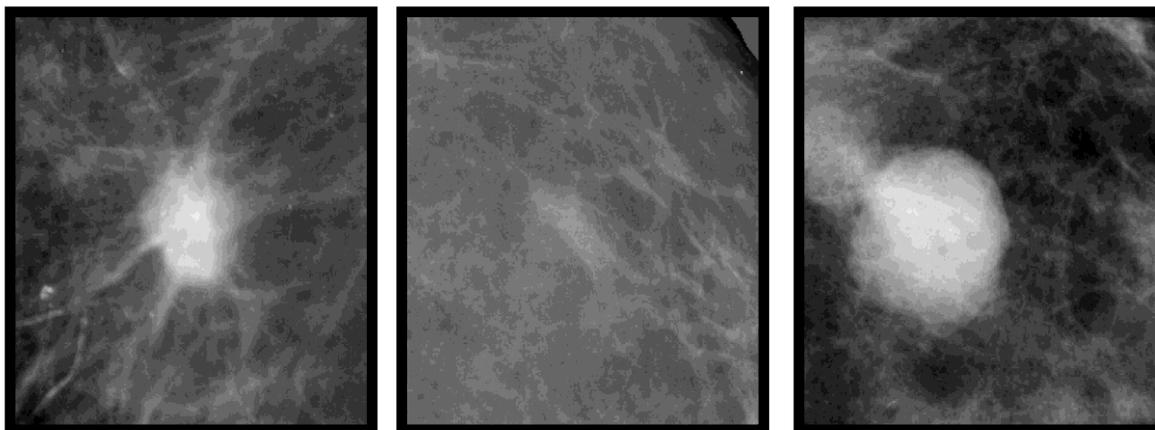


FIG.2, 3 Y 4. DISTORSIONES ARQUITECTURALES, ASIMETRÍAS Y MASA

Cuando el CAD detecta estas lesiones, pone un tipo de marca idéntica para las tres manifestaciones radiológicas. Dicha marca puede ser variable según la versión del CAD (asteriscos, líneas marcando el perímetro...)

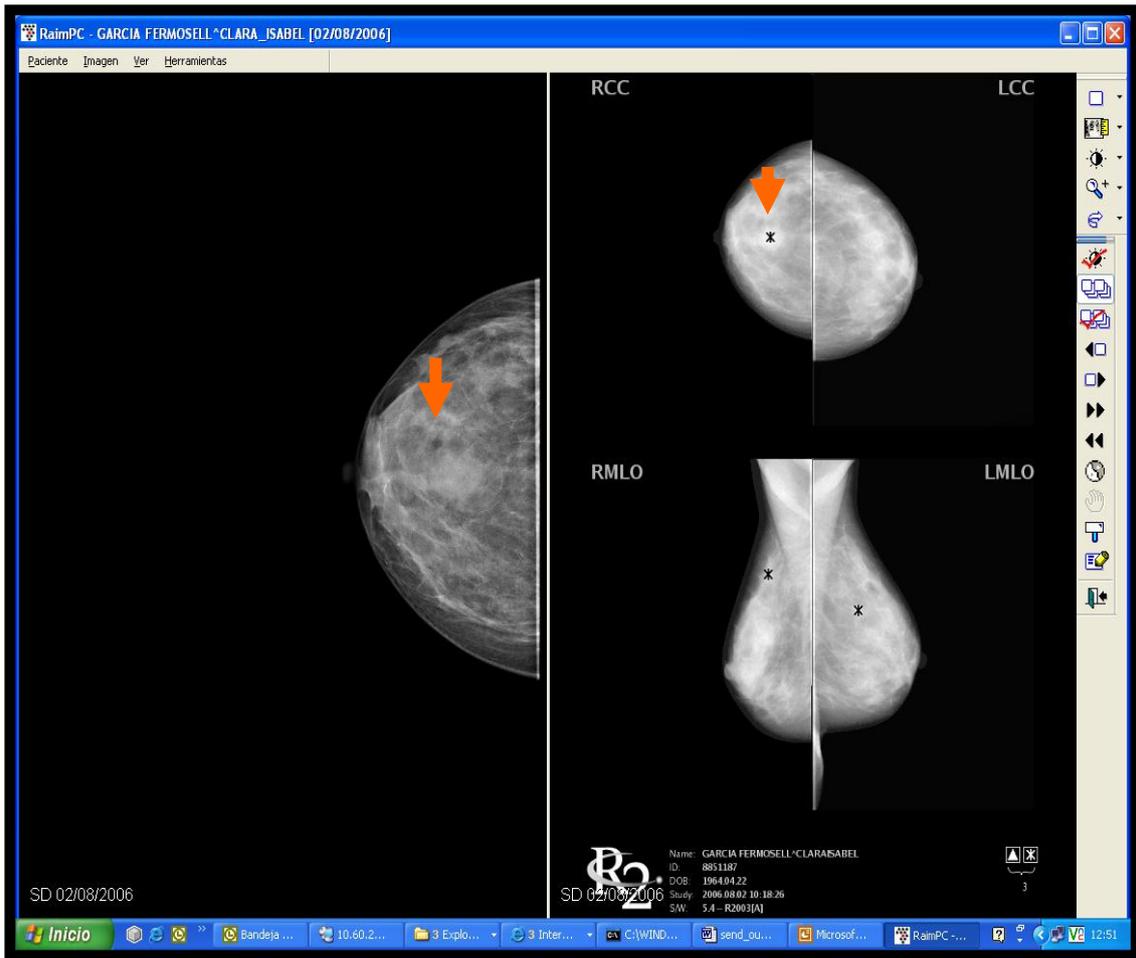


FIG.6 PROYECCIÓN CC CON UNA MASA QUE EL CAD (R2) MARCA CON ASTERISCO.

- **Microcalcificaciones.**

Más que microcalcificaciones puntuales, el CAD pretende detectar “acúmulos” de microcalcificaciones (entendiendo por tales, la presencia de más de 3 microcalcificaciones por 1 cm²).

Dichos acúmulos está en muchos casos relacionados con la presencia de calcificaciones ductales en el interior de las células cancerosas.

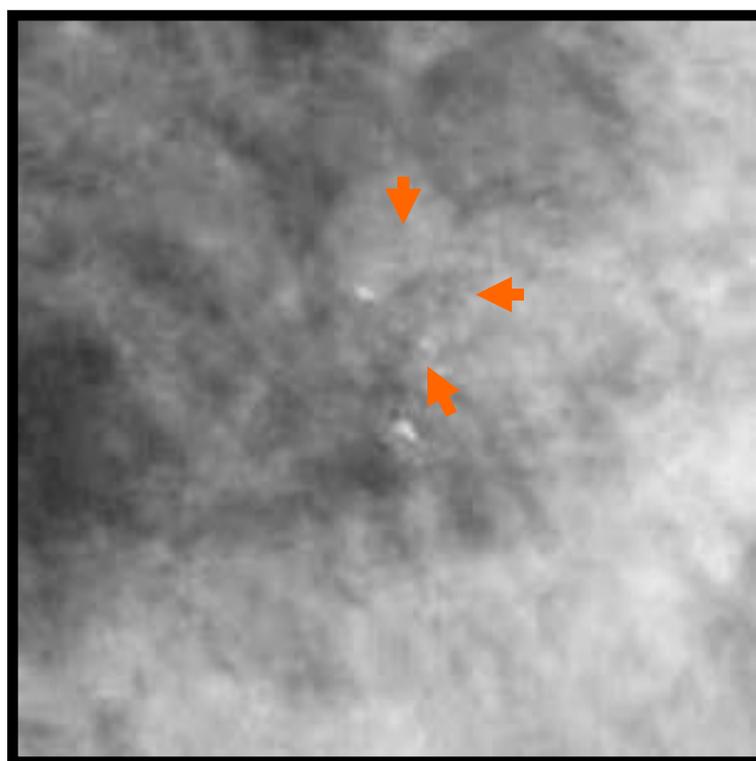


FIG. 5. PRESENCIA DE ACÚMULO DE MICROCALCIFICACIONES EN MAMA DERECHA.

VISIÓN MAGNIFICADA.

Cuando el CAD detecta estas microcalcificaciones agrupadas, las señala con una marca; dicha marca puede ser variable según la versión del CAD.

En el ejemplo que se ve a continuación (Fig. 6), el área de microcalcificaciones se marca con un triángulo.

En versiones avanzadas dicho triángulo puede modificarse de tamaño según el número de microcalcificaciones detectadas en el acúmulo (a más número más tamaño), aunque hay que tener claro que no se trata exactamente de un BIRADS.

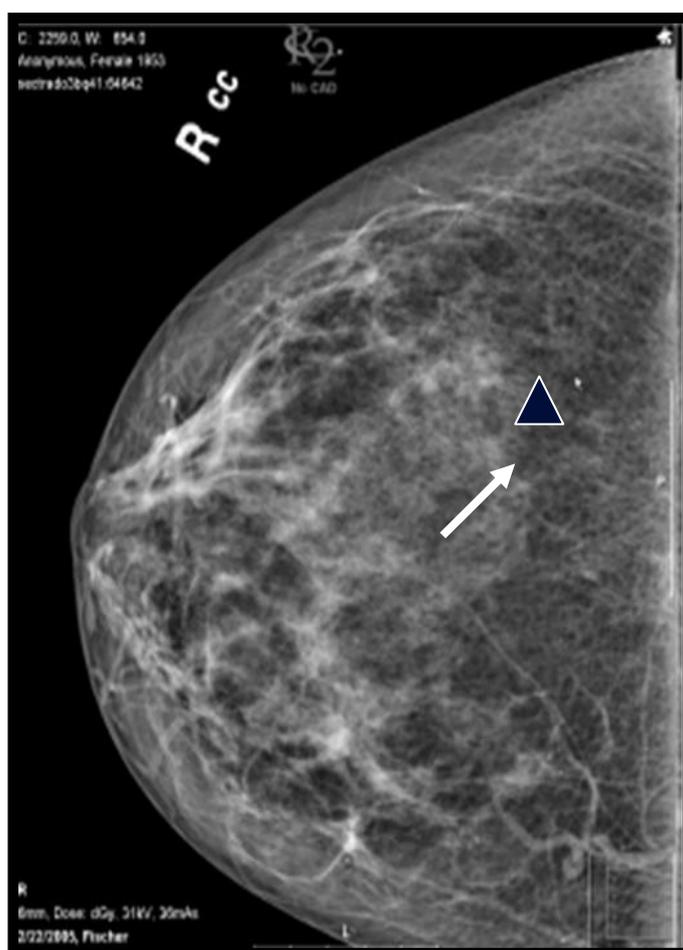


FIG 7. PRESENCIA DE ACÚMULO DE MICROCALCIFICACIONES EN MAMA DERECHA.
VISIÓN MARCADA POR CAD

El CAD se debe usar para detección, NO para interpretación.

En su uso siempre leeremos primero la mamografía haciendo un diagnóstico, para luego usar el CAD y ver si existe una coincidencia, o por el contrario induce un cambio de opinión.

Las sensibilidades descritas para el CAD varían según la lesión y el tipo de CAD, pero en general son mayores para microcalcificaciones (oscilan entre 90%-95% según versiones) que para masas (del 80%-90%).

El **radiólogo no debe** descartar una lesión sospechosa porque el CAD **no la marque**.

1.11.1 COSTES DEL CAD

Según los datos de 2009 de Medicare, las aseguradoras suelen pagar alrededor de 12 dólares por la utilización del CAD, además de los costes de la mamografía (alrededor de 81 dólares por mamografía y 130 dólares por mamografía digital) lo que representa un coste adicional del 9 al 15% por el uso del CAD (80).

Aunque se necesitan más estudios coste-efectivos los autores señalan que el CAD debe de usarse en **unidades con volumen de actividad alto o medio la lectura con CAD reduce los costes frente a DR**

Volumen Alto 30 - 40,000 women per annum

Volumen Medio 20 - 30,000 women per annum

En unidades de bajo volumen la lectura con CAD supone un coste adicional en el estudio de 408 euros por cada 1000 mujeres.

En dichas unidades deben trabajar radiólogos expertos ya que en caso contrario, la presencia de los falsos positivos nos lleva a un incremento de recitaciones y biopsias y una disminución de la especificidad.

Otro factor que influye en el coste final es el número de estaciones de trabajo con licencia para lectura y uso de CAD así como la conectividad entre las mismas.

2 ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Como expusimos anteriormente el proceso de digitalización de la mamografía en España es relativamente reciente (año 2000) y su generalización es muy lenta, no sólo por la gran inversión necesaria sino porque aún quedan muchos puntos no aclarados.

Los resultados además son diferentes dependiendo de que dichos estudios mamográficos sean realizados sobre **población sana** (mamografía de cribado), que son estudios que tienen como objetivo detectar si la población sana asintomática realmente es sana, ó sobre **población sintomática** (mamografía diagnóstica) que se realiza cuando la paciente presenta un síntoma.

Dado que ambos entornos tienen una incidencia de cáncer y un manejo clínico muy diferentes, parece lógico analizar ambos grupos por separado.

A continuación exponemos la revisión bibliográfica que dio pie a este trabajo.

2.1 MAMOGRAFÍA DIGITAL APLICADA A LA POBLACIÓN DE CRIBADO.

La serie inicial de **Lewin et al** [28] es un estudio prospectivo realizado en dos centros.

Se ofreció la inclusión en dicho estudio a 15000 mujeres según los siguientes criterios: mayores de 40 años, sin prótesis y con una mama cuyo tamaño permitiese ser estudiada en el receptor de imagen de 18X24cm. destacando que el 50% de las mujeres de uno de los centros recibía terapéutica hormonal sustitutiva (THS).

Se incluyeron 4945 estudios de 3890 mujeres.

En el 91% de los casos se realizó tanto mamografía analógica como digital a la vez y por el mismo técnico; en el resto se realizó la segunda mamografía en menos de tres días.

El equipo utilizado fue un prototipo de *General Electric* (Senographe 2000D), y el seguimiento fue realizado durante un año.

El estudio describe pormenorizadamente aspectos técnicos, tales como la obtención de la imagen, la dosis y la lectura por lectores independientes.

La imagen digital se interpretó en monitor (soft-copy), con ciertas limitaciones técnicas explicadas en la discusión, permitiendo el cambio de ventana y de zoom.

Cada caso fue clasificado según el *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) (0 necesidad de otros estudios; 1 negativo; 2 hallazgos benignos; 3 probablemente benignos; 4 sospechoso de malignidad; 5 altamente sugestivo de malignidad). Además, se asoció un porcentaje de probabilidad de padecer un cáncer (probabilidad del 0 al 100% utilizado para obtener el área bajo la curva ROC).

Se consideraron positivos los BI-RADS 0, 4, 5 y verdaderos positivos aquellos en que se diagnosticó un cáncer en menos de un año (con confirmación histológica). Los BI-RADS 3 se consideraron negativos.

Se calculó la sensibilidad, la tasa de rellamadas, la tasa de biopsias y el área bajo la curva ROC.

Se definió la *rellamada* (1448 pacientes) como aquellos hallazgos que exigían la comparación con mamografías previas o la necesidad de nuevas proyecciones de otros métodos de imagen

Las imágenes adicionales se hicieron con la técnica que había detectado la lesión. Es importante destacar que todas las magnificadas se hicieron con mamografía analógica; por tanto, todos los casos fueron estudiados con analógica.

Los casos discordantes se reevaluaron en consenso por los dos radiólogos que los habían estudiado y todos los carcinomas de intervalo fueron considerados como falsos negativos.

La **tasa de rellamadas** fue del 11.5% para mamografía digital y del 13.8% para la analógica (p inferior 0.001, único valor estadísticamente significativo).

La tasa de biopsias fue del 12.1% con mamografía digital, y de 9.8% con convencional.

La tasa de biopsias positivas fue del 19.3% en analógica, frente al 30.4% en digital.

Se detectaron 35 cánceres, 22 con mamografía analógica, 21 con mamografía digital, 12 con ambas técnicas y 4 con otras técnicas.

Cabe destacar que 10 fueron vistos sólo por mamografía convencional y 9 sólo con digital.

La sensibilidad de la mamografía convencional fue del 62.9% y no difirió significativamente de la mostrada por la mamografía

digital 60.0%. La diferencia en el **valor predictivo positivo** (VPP) de mamografía analógica (3.2%) y digital (3.7%) no fue significativa. **El área bajo la curva ROC** fue de 0.76% para ambas técnicas ($p=0.18$).

La comunicación realizada por el mismo grupo en el año 2000 incluía 6778 estudios realizados en 4521 pacientes. En este caso la **tasa de rellamadas** para la mamografía digital fue del 11.8%, frente al 15.0% para la analógica. **La tasa de biopsias** fue del 14.3% para las analógicas, y del 11.8% para la digital.

La diferencia entre la tasa de biopsias positivas entre la mamografía digital (28.4%) y la convencional (23.4%) tuvo un valor de “p” más bajo (sin significación estadística) que la de la serie comentada previamente ($p>0.16$ frente a $p>0.8$) condicionado porque la muestra era más amplia.

En este caso la **sensibilidad** de la mamografía analógica fue del 66.7% frente al 52.9% de la digital; aunque el valor de “p” no fue estadísticamente significativo, la magnitud de la diferencia de sensibilidades resultó mayor.

El mismo grupo de **Lewin** [29] publicó en el 2002 otro trabajo que completaba el estudio anterior y que no difería en los resultados estadísticos, con 6739 estudios realizados a 4489 mujeres.

También hacía un análisis de las posibles causas de las divergencias encontradas entre los estudios.

Se elaboró un catálogo de discrepancias que incluyó 39 ítems, eligiéndose en cada caso una razón fundamental y otra secundaria.

La **tasa de rellamadas** fue del 14.9% para la analógica, del 11.8% para la digital resultando este dato estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

En lo que respecta a las diferencias entre lectores, el 50% de ellas se debían a desigualdades de criterio de escasa significación.

El número total de **biopsias realizadas** fue de 179. De ellas 87 en analógica y 38 en digital diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a la **detección** de cánceres, la mamografía analógica detectó 33 frente a 25 en digital diferencia que no fue estadísticamente significativa. Se diagnosticaron 8 cánceres de intervalo en el año siguiente. **El VPP** para la mamografía analógica fue del 3.3% y del 3.5% para la digital. El **área bajo la curva ROC** fue del 0.80 para la analógica y del 0.74 para la digital, con una $p = 0.18$ que no resultó estadísticamente significativa.

Existe otra presentación del año 2001 de **Lewin e Isaacs** [30] que no aporta datos sobre la selección de pacientes (cribado/diagnóstica), pero la baja tasa de detección sugiere que es una población de cribado. Durante un año se realizaron 1849 estudios de mamografía digital, y 5419 de analógica. **La tasa de detección** del carcinoma fue del 6.1/1000 para la analógica y de 5.9/1000 para la digital.

La sensibilidad fue del 100% para la digital y del 85% para la analógica. **El VPP** fue de 5.7% para la digital y de 5% para la analógica.

El siguiente estudio **OSLO I** se realizó en Noruega en el 2003 [31]. Se trata de un estudio prospectivo de mamografía analógica frente a digital en población de cribado, no aleatorizado

En este caso, de las 17770 mujeres que fueron invitadas a participar se incluyeron finalmente 3683, que tenían entre 50 y 69 años.

El trabajo describe muy bien los equipos utilizados y los aspectos técnicos.

La lectura fue realizada por 8 radiólogos con un entrenamiento previo de 400 mamografías digitales leídas a través de un monitor.

Las parejas de profesionales que se ocuparon de la lectura e interpretación de la lectura alternaron la modalidad de lectura cada semana (analógica o digital) y se realizó en todos los casos una doble lectura.

Se establecieron los criterios de inclusión en el consenso, así como una escala de 5 puntos (1, mamografía normal; 2, hallazgos probablemente benignos; 3, indicaba hallazgos indeterminados; 4, probablemente malignos; 5, malignos).

Todos los casos clasificados como 3,4,5 así como los que presentaban síntomas clínicos o eran técnicamente incorrectos fueron llevados a una conferencia de consenso.

Tras el estudio dos radiólogos independientes con experiencia en lectura de mamografía analógica y digital reevaluaron todos los cánceres valorando si se veían igual o mejor en una de las técnicas. También evaluaron la influencia del pos-procesado (inversión, zoom continuo, por cuadrantes.).

La **tasa de rellamadas** fue de 3.5% para la analógica y de 4.6% para la digital.

Hay que destacar que la tasa de detección global de cáncer de mama fue del 0.84% muy superior a la obtenida en otros que es del 0.40%.

La tasa de detección fue del 0.75% en el caso de la analógica y del 0.62% en el caso de la digital pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El VPP de la prueba de cribado fue del 46% para la analógica del 39% para la mamografía digital. El 50% de los cánceres se visualizaron mejor con analógica y el otro 50% con digital.

Los mismos autores realizan 2 presentaciones orales previas [32,33] en el año 2001 que presentan resultados discrepantes.

En los dos se incluyen a 3683 mujeres, no obstante la tasa de **rellamadas** y el VPP2 difieren. El primero presenta una tasa del 4.6% para digital y 3.5% para analógica. **El VPP** fue del 40.4% para la mamografía digital y 45.6% para la analógica en el primero y de 11.4% para digital y 9.5% para analógica en el segundo. En el primero se detectaron 23 de 31 cánceres en digital y 27 en analógica. La tasa de detección no difirió entre ambas.

En el año 2004 se publica el **Oslo II** [34] un estudio aleatorizado que compara prospectivamente y con doble lectura la tasa de detección de cáncer de mama de rellamadas, así como el VPP de ambas técnicas en la población de cribado.

Se invita a participar en el estudio a 43429 mujeres entre 45 y 69 años. Las pacientes incluidas en el estudio se dividieron en

dos grupos: el 70% se realizó una mamografía analógica y el 20% una digital, ya que se disponía de un solo equipo de mamografía digital.

Para evitar sesgos, la randomización se realizó a través de un código numérico de llamadas con ajustes por áreas de residencia

Acudieron 25263 mujeres (58.2% del total de las invitadas a participar); 23452 entre 50 y 69 años (61.6%), un 72% para mamografía analógica y un 28% para mamografía digital. Se incluyeron 14436 entre 45 y 49 años (61.6%), 71% para mamografía analógica y 29% para digital.

Un total de 352 pacientes fueron excluidos por no ser estudiadas para la modalidad en que habían sido aleatorizadas (por tener implantes, por problemas médicos de las pacientes u organizativos de las unidades.).

La lectura fue realizada por 8 radiólogos con un mínimo de 4 años de experiencia en mamografía de cribado.

Se realizó una doble lectura y no se permitió la consulta de estudios previos hasta el momento del consenso.

El estudio especifica también las características técnicas de los equipos de obtención de imagen, de lectura y el protocolo de visualización de las mamografías.

Se establecieron los criterios de inclusión en el consenso, así como una escala de 5 puntos (1 significa mamografía normal; 2 hallazgos probablemente benignos; 3 indica hallazgos indeterminados; 4 probablemente maligna, 5 maligna). Las categorías con puntuación superior a dos, las lesiones palpables y las deficiencias técnicas pasaban directamente a consenso.

El consenso fue llevado a cabo por dos radiólogos (alternando) y se rellamó a todas las pacientes con una puntuación superior a 2 (salvo que la lesión fuese estable en estudios previos).

Se estudiaron 25263 mujeres, detectándose un total de 120 cánceres (tasa de detección del 0.48%). **La tasa de detección** de la mamografía analógica fue del 0.41% y la del digital del 0.59%, no siendo el resultado estadísticamente significativo ($p=0.6$).

En el grupo de *mayores de 50* años la mamografía analógica detectó un 0.54% de los cánceres y la digital un 0.84%, resultado que se aproxima a la significación ($p=0.6$). *En menores de 50* años la detección fue prácticamente igual 0.27% para analógica y 0.22% para mamografía digital.

La **tasa de rellamadas** para la mamografía analógica fue del 2.5% en mayores de 50 años y del 3% en menores de 50 años. En el caso de la mamografía digital la tasa de rellamadas fue del 3.8%

en mayores de 50 años y del 3.7% en menores de 50 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.2$).

El **VPP** de la mamografía analógica fue del 21.6% en mayores de 50 años y de 7.4% en menores de 50 años.

En el caso de la mamografía digital estos resultados fueron de 21.1% en mayores de 50 años y de 7.4% en menores de 50 años, resultados que no fueron estadísticamente significativos.

El estudio concluyó que la evidencia en el uso de mamografía digital para el cribado de cáncer de mama era insuficiente.

El estudio que presenta un mayor tamaño de muestra es el **DMIST**: estudio prospectivo aleatorizado aprobado por el *American College of Radiology Imaging Network* (ACRIN 6652) que se inició en el año 2001 y que incluye 49528 mujeres durante 25.5 meses en 33 centros de EEUU y Canadá [35].

En este estudio se han realizado ambas técnicas (analógica y digital de forma inmediata) a mujeres asintomáticas.

Se excluyeron pacientes con nódulo palpable, secreción por el pezón, implantes, embarazadas, mujeres con antecedentes de cáncer de mama o las que no fueron seguidas en 11 meses. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado.

El diseño fue aprobado por el *Institutional Review Board and the Cancer Therapy Evaluation Program of the National Cancer Institute*.

Los equipos de mamografía digital utilizados fueron: *Senoscan* (Fisher), *Computed Radiography System of Mammography* (Fuji medical), *Senographe 2000D* (General Electric), el *Digital Mammography System* (Hologic) y el *Selenia Full Field Mamography System* (Hologic).

Se protocolizaron los controles de calidad técnicos, así como los parámetros de reciente desarrollo para evaluar el contraste y el ruido de la imagen; protocolo para determinar resolución espacial (MTF), dependencia de ruido de los niveles de radiación y parámetros de ruido estructural y cuántico (en los 100 primeros participantes).

Se aleatorizaron a los pacientes para comenzar con mamografía analógica o digital. Ambas se realizaron a todas las pacientes con dos proyecciones por mama por el mismo técnico.

Las mamografías analógica y digital de cada paciente fueron leídas por dos radiólogos expertos con 7 días de diferencia (doble lectura).

La lectura se realizó en película para la mamografía analógica y para la mamografía digital de Fuji y Lorad /Trex; en monitor y

película (Fisher); en monitor (General Electric); sin un protocolo estandarizado Lorad Selenio.

La clasificación de las lesiones se hizo siguiendo 4 escalas:

- **BI-RADS** (tanto de clasificación de lesiones como de densidad de las mamas).
- **Porcentaje de posibilidad de carcinoma** (0-100%).
- **Escalas de posibilidad** de 7 ítems favorables para obtener el área bajo la curva ROC (1 definitivamente no maligno, 2 casi no maligno, 3 probablemente no maligno, 4 posibilidad de ser maligno, 5 probablemente maligno, 6 muy probablemente maligno, 7 definitivamente maligno).
- **Escala de posibilidad de rellamadas** (6 niveles).

Se incluye un **protocolo de recolección de datos y el control de calidad** de su manejo.

La positividad para cáncer se determinó por datos de biopsia en los 15 meses siguientes (455 días) y fue confirmada por dos patólogos; la negatividad para cáncer se obtuvo de biopsias

negativas o de seguimiento mamográfico negativo de 11 a 15 meses.

Los objetivos fundamentales fueron la medición de la certeza diagnóstica de la mamografía digital comparándola con la analógica y el parámetro elegido para su medición fue el área bajo la curva ROC. Secundariamente se mide la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el valor predictivo negativo (VPN).

El área bajo la curva ROC fue medida en el grupo principal y en subgrupos (mayores y menores de 50 años, patrones de densidad mamaria según la escala BI-RADS, estado menopáusico, riesgo para cáncer y equipo utilizado).

Los resultados fueron evaluados a los 365 y 455 días.

Se planean *subestudios* de:

- Coste-efectividad.
- Calidad de vida (impacto de los falsos positivos en la calidad de vida)
- La elaboración de un programa específico de calidad para la mamografía digital.
- La comparación de las interpretaciones realizadas en los estudios en película y en monitor.

- Comparar el efecto de la densidad de la mama en los distintos equipos y la dosis.
- Se incluyeron 42760 mujeres según una escala de 7 niveles:
 - 40553(94.8%) fueron negativas en ambas técnicas.
 - 223(0.5%) fueron positivas en ambas técnicas.
 - 947(2.2%) en mamografía analógica.
 - 832(1.9%) sólo en mamografía digital.
 - En 205 (0.5%) se perdieron las interpretaciones.

Según las escalas **BI-RADS**:

- 1249 (2.9%) fueron positivas para mamografía analógica y digital.
- 2399 (5.6%) positivas para mamografía digital.
- 2416 (5.7%) positivas para mamografía analógica.
- 36696 (85.8%) negativas para analógica y digital.

Se **detectaron** 335 cánceres hasta el día 455; 254(75.8%) en los 365 días y 81(24.2%) entre el día 365 y 453.

La certeza diagnóstica fue de: AUC de 0.78 ± 0.02 para la mamografía digital y de 0.74 ± 0.02 para la mamografía analógica en el AUC es de 0.03 con un intervalo de confianza del 95%.

No se observaron diferencias según raza, tipo de equipo o riesgo de cáncer.

En el subgrupo de *menores de 50 años* el AUC fue de 0.84 ± 0.03 para mamografía digital y de 0.69 ± 0.05 para mamografía analógica con una diferencia de 0.15, con un intervalo de confianza al 95% entre el 0.05 a 0.25 y $p=0.002$ (estadísticamente significativo).

En lo que respecta a la *densidad mamaria* en pacientes con mamas heterogéneamente densas o densas, fue de AUC en mamografía digital de 0.78 ± 0.03 , y en mamografía analógica de 0.68 ± 0.03 , con una diferencia de 0.11 en un intervalo al 95% de 0.04 a 0.18 y $p=0.003$ resultado estadísticamente significativo.

En el subgrupo de pre y perimenopáusicas fue de AUC de 0.82 ± 0.03 en mamografía digital, y de 0.67 ± 0.03 en mamografía analógica con una diferencia de 0.15 en un intervalo de confianza al 95% entre 0.05 a 0.24 y $p=0.002$.

La tasa de rellamadas fue de 8.4%.

En el año 2008 se publican los resultados definitivos del estudio OSLO II completados dos años de seguimiento para cuantificar los carcinomas de intervalo y se confirma un incremento

de la tasa de detección del carcinoma para la mamografía digital sin diferencias significativas en su especificidad además de una disminución de los carcinomas de intervalo.

Como tabla resumen mostrar (Tabla 9):

TABLA 9. TABLA RESUMEN

ESTUDIO	N	PACIENTES	DISEÑO	TASA CANCER ‰	BIOPSIAS
Lewin	4480	Cribado >40años	Lectores independientes	4.9 convencional 4.0 digital	19%
Oslo I	3683	Cribado 50-69años	Doble lectura y en monitor	7.6 convencional 6.2 digital	12%
Oslo II	25263	Cribado 45-69	Aleatorizado Doble lectura y en monitor	5.4 convencional 8.3 digital	15%
DMIST	42760	Cribado	Aleatorizado Doble lectura y en monitor	4.0 convencional 4.3 digital	15%

2.2 MAMOGRAFÍA DIGITAL EN LA POBLACIÓN DIAGNÓSTICA.

El ACR define la *mamografía diagnóstica* como un examen de la mama destinado a resolver un problema y que está indicado cuando existe un foco específico de preocupación clínica como una anomalía palpable o un resultado anormal en el estudio de cribado [22].

La mamografía diagnóstica es un procedimiento más exhaustivo que el de cribado y se compone de imágenes de la mama tomadas según las anomalías encontradas.

La revisión incluye dos artículos escritos y 4 presentaciones orales.

Fischer et al [36] en el año 2000, en una presentación oral realizan un estudio limitado a microcalcificaciones agrupadas en 55 pacientes; el estándar fue la histología.

Se detectaron 21 cánceres, 19 con mamografía analógica y 20 con mamografía digital.

Presentan datos de **sensibilidad**, que es de un 95% para la mamografía digital y de un 90% para la analógica, y de **especificidad** con resultado de 53% para la mamografía digital, y 47% para la analógica.

En el año 2001 **A. Venta et al** [37] publicaron un estudio que pretendía valorar el porcentaje de desacuerdo entre mamografía analógica y digital en la interpretación de las mamografías diagnósticas de 692 pacientes.

Se trata de un estudio prospectivo y aleatorizado que establecía unos criterios claros de inclusión (mayores de 40 años no embarazadas, mamas capaces de ser estudiadas en su totalidad por el receptor de imagen de 18x24cm, asintomáticas). Utilizó un equipo digital *Senographe 2000D* y 8 equipos analógicos.

La lectura (tras la obtención de 4 imágenes mamográficas en todos los casos) se realizó en película para la mamografía analógica y en monitor para la mamografía digital.

La lectura fue realizada por 6 radiólogos (cada radiólogo interpretó todos los estudios de una modalidad).

Se definió como **acuerdo** para los BIRADS la igualdad entre las categorías 1 y 2, así como la igualdad entre las categorías 4 y 5.

Se definió como **acuerdo parcial** cuando pasábamos de 1 y 2 a 3.

En caso de desacuerdo un 3 radiólogo daría la categorización definitiva.

Se estableció el valor Kappa en 0.20 (refleja el acuerdo entre modalidades).

La **tasa de desacuerdo** publicada fue del 4%, cifra que resultó estadísticamente significativa.

La sensibilidad fue del 98.8% para la mamografía analógica (16 cánceres) y del 72% para la mamografía digital (13 cánceres).

La **tasa de acuerdo** resultó mayor en el caso de masas que en el de microcalcificaciones.

La causa más frecuente de desacuerdo fue la diferencia de criterios en la valoración de los hallazgos.

Hendrick et al [38] presentaron un estudio que se incluyó en la documentación para valorar la efectividad y seguridad del prototipo de General Electric por la Food and Drug Administration (FDA).

Incluye 625 mujeres (605 diagnósticas y 20 de cribado) mayores de 40 años no embarazadas. Como indicaciones se incluyen recomendación pos-cribado, masa palpable, secreción unilateral, engrosamiento cutáneo, dolor focal unilateral e historia de cáncer de mama.

Se realizan dos proyecciones en cada mama con ambas modalidades.

La lectura de la mamografía digital fue en película. Se incluyen 5 lectores de ambas modalidades con un mes de diferencia.

La **tasa de rellamadas** fue menor para la mamografía digital (47% frente a 48.8%).

La **sensibilidad** fue de un 68.2% en mamografía digital frente a un 69.5% en mamografía analógica.

La **especificidad** fue de un 54.6% en la mamografía digital frente a un 52.7% en analógica.

La conclusión fue que la mamografía digital no es inferior a la analógica dentro de un rango significativo.

En el 2001 **Uchiyama et al** [39] presentaron una comunicación comparando la mamografía digital y analógica en dos grupos de 50 pacientes cada uno.

Se detectaron 20 cánceres.

La sensibilidad detectada fue del 87% para la mamografía digital y del 82.5% para la analógica.

La especificidad fue del 86.5% para la mamografía digital frente al 98% para la analógica.

El área bajo la curva ROC fue de 0.93 para la mamografía digital frente al 0.91 para la analógica.

También en el 2001, **Cole et al** [40] presentaron una comunicación oral con 247 pacientes con lesiones BI-RADS 3,4 y 5 a las que se les realizaron estudios con mamografía analógica y digital.

Estos estudios se aleatorizaron y asignaron a 8 lectores. Cada uno leyó ambas modalidades con un mes de diferencia. La mamografía digital fue leída en película mamográfica.

La **sensibilidad** fue del 66% para la mamografía digital del 74% para la mamografía analógica.

La especificidad fue del 67% para la mamografía digital frente al 60% para la analógica.

El área bajo la curva ROC fue del 0.715 para la mamografía digital frente al 0.765 de la analógica.

En el 2004, **Cole et al** [41] publicaron otro estudio en el que compararon la mamografía analógica frente a la digital en 676 pacientes de los cuales 560 fueron remitidas para biopsia desde el

cribado y 116 eran pacientes con diagnóstico de cáncer tras la realización de una biopsia percutánea o quirúrgica.

Aunque datos de brillo y contraste se ajustaron a través de la Fisher Imaging Corporation, los problemas técnicos hicieron que sólo se pudieran incluir 247 pacientes en el proceso de lectura con película mamográfica.

La positividad para cáncer se confirmó con biopsia y la negatividad cuando había pasado un año de seguimiento.

La lectura fue realizada por 8 radiólogos.

Se determinó una **sensibilidad** de 66% para la mamografía y de 74% para la mamografía analógica.

La especificidad fue del 67% para la mamografía digital y del 60% para la mamografía analógica.

El área bajo la curva ROC fue del 0.715 para la mamografía digital y del 0.765 para la analógica.

Todas estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

La tabla resumen de todos estos datos es la siguiente:

TABLA 10. TABLA RESUMEN ESTUDIOS

ESTUDIO	N	DISEÑO	TASA CANCER
Fisher	55	independiente	26.1‰ convencional 26.0‰ digital
Venta	692	independiente	27‰ convencional 26.7‰ digital
Cole	247	Randomizado 8 lectores	26.5‰ convencional 26.2‰ digital

2.3 EVOLUCIÓN DEL USO DE CAD

En los últimos años numerosos artículos han revisado la utilidad del CAD en el cribado del carcinoma de mama, evaluando tanto su **sensibilidad como especificidad y tasa de falsos positivos**. Una baja sensibilidad haría que no cumpliera su misión de aumentar la detección del cáncer de mama y una baja especificidad y alto número de falsos positivos darían lugar a

innecesarias biopsias y rellamadas en pacientes sanas, con el consiguiente estrés de estas mujeres y el aumento en los costos.

Los primeros estudios publicados sobre el efecto de la utilización del CAD en los programas de cribado son estudios **observacionales** [43-59] prospectivos ó retrospectivos. La mayoría muestran un efecto beneficioso del CAD.

Uno de los primeros trabajos fue publicado por el grupo de Karssemeijer [44] a principios de los noventa sobre 85 casos de lesiones espiculadas, 36 cánceres confirmados y 49 casos negativos para cáncer y confirmados mediante seguimiento. Este estudio ya mostraba una alta *sensibilidad* del CAD, 100% y una *especificidad* del 82%, así como un aumento de la sensibilidad del radiólogo con la ayuda del CAD que se incrementaba en un 9,7%, siendo este hallazgo sustancial y estadísticamente significativo ($p=0.005$).

Dentro de estos estudios observacionales publicados más recientemente destacan el del grupo de Gilbert [45] que comentaremos detalladamente más adelante, donde se concluye que la lectura simple con CAD aumenta tanto la detección del cáncer de mama como el número de llamadas respecto a la lectura simple.

Los estudios **retrospectivos** [36-51] que se encuentran en la literatura pretenden principalmente mostrar el potencial del CAD para poner de manifiesto los carcinomas no detectados durante la práctica clínica sin CAD.

En esta línea de investigación los estudios más reciente pertenecen al grupo de Yang [50] en donde el CAD se aplica a pacientes con carcinoma mamario conocido, este autor presenta una serie de 103 cánceres donde se detectó una sensibilidad global del 96,1%, sensibilidad para la marca de microcalcificaciones del 100% y para la marca masa del 89%. Similares resultados obtiene Kim [51] en el 2008, donde el CAD se aplica a 93 pacientes encontrándose una sensibilidad para las microcalcificaciones del 100% y cercana al 90% en las masas, concluyendo que el CAD tiene una alta sensibilidad así como una alta reproducibilidad que también es evaluada en este estudio.

Dentro de los **prospectivos** [52-67] que comparan el uso del CAD frente a la lectura simple y/o doble lectura en estudios de cribado, encontramos que en el 2001 Freer [52] sobre una población de 12.860 mujeres, observa que el índice de rellamadas se incrementa pasando de un 6,5% a un 7,7%, se incrementa así mismo el índice de carcinomas detectados hasta en un 19,5% y llama la atención sobre el hecho de que se observa un incremento

del 73% al 78% de los carcinomas detectados en estadios precoces.

En esta línea Birdwell [56] sobre un grupo de 8.682 mujeres, 29 con neoplasia mamaria confirmada, detecta un aumento del índice de rellamada del 8% y de la detección de carcinomas de un 7%.

Similares resultados con un incremento del 8,7% en rellamadas y de un 7,62% en la detección de cánceres presenta Morton [62] en un estudio realizado sobre 21.349 mujeres. Brancato [64] en el 2008, con grupo de 3.425 mujeres, 107 con carcinoma mamario confirmado publica que el CAD contribuyó en la detección de 5 carcinomas adicionales y ocasionó la realización de 1 biopsia quirúrgica, concluyendo que el aumento de carcinomas detectados justificaba el aumento observado en el índice de rellamadas.

Georgiam-Smith [64] compara de forma retrospectiva el CAD con la doble lectura, evaluando 6381 pacientes con lectura simple y posterior utilización de un segundo lector frente a la utilización del CAD. Este estudio expone que el segundo radiólogo detecta dos cánceres más que el radiólogo más CAD (estas lesiones las había marcado el CAD pero no fueron valoradas como patológicas

por el radiólogo) pero concluye que el aumento del índice de detección no es significativo ($p=0,70$).

Recientemente, SKaane P. [66] 2012 sobre un total de 23923 mamografías digitales en población de cribado con doble lectura realiza retrospectivamente una lectura simple con CAD y describe un incremento en la detección de cáncer de mama de un 16% con una disminución de los carcinomas de intervalo de un 20%. La tasa de rellamadas sin embargo de nuevo sufre un incremento del 4%.

A la vista de lo expuesto se puede afirmar que con la excepción del grupo de Khoo [58] (que presenta un estudio más complicado en el que relaciona el CAD junto con la doble lectura), y del grupo de Fenton [62], todos los estudios clínicos evaluados muestran un incremento en el índice de detección de los cánceres o bien un aumento del número neto de cánceres detectados además de un incremento de la sensibilidad con la utilización del CAD que justifica el incremento en la tasa de rellamadas.

Como se expone en el anterior párrafo el beneficio que aporta el CAD en las mamografías de cribado fue seriamente cuestionado por un estudio realizado por **Fenton** et al. [63] que causó una gran controversia. Se trata de un estudio retrospectivo, donde se valora el impacto de la incorporación del CAD a la lectura de

mamografías realizadas en campañas de cribado. Se analizan 429.345 mamografías realizadas en 43 centros diferentes desde el año 1998 al 2002. Este estudio compara los resultados de sensibilidad, especificidad, tasa de detección del cáncer y biopsias realizadas antes y después del uso del CAD.

En el estudio se observa un aumento de la tasa de la detección del cáncer de 4,15 por 1000 a 4,20 que no resultó estadísticamente significativa ($p=0.90$). Sin embargo se observa una alta tasa de rellamadas y biopsias ($>19.7\%$ ($p<0.001$)) no proporcional en su caso al aumento de sensibilidad que detectan (sólo el 3.6% ($p = 0.32$)). Así como una disminución estadísticamente significativa de la especificidad en un 3% .

El artículo de Fenton fue rebatido posteriormente por **Gromet** et al. y **Gilbert** et al. [45,68] que de nuevo concluyeron que el uso del CAD produce un incremento en los índices de detección del cáncer de mama, aunque no de manera significativa y que la lectura única con CAD podría ser una alternativa a la doble lectura ya que mejora los índices de detección del cáncer de mama con respecto a la lectura única sin CAD.

El estudio de **Gromet** es retrospectivo, el autor analiza 231.221 mamografías de cribado realizadas desde enero del año 2001 a diciembre del año 2005, teniendo en cuenta que, en el año

2003 este equipo de radiólogos comienza a utilizar la lectura simple con CAD (la lectura con CAD no es directa sino en placa) , en lugar de la doble lectura. En este estudio se especifica que los radiólogos que realizan la lectura tenían entrenamiento con CAD, que el promedio de estudios leídos con CAD para entrenamiento fue de 12,137 para cada radiólogo (rango 7,128-24,778).

El estudio compara los resultados de *sensibilidad, especificidad, tasa de rellamadas, valor predictivo positivo y tasa de detección de cáncer*, comparando los resultados de los tres sistemas de lectura (simple, doble y simple más CAD).

El estudio concluye que la lectura simple con CAD fue ligeramente más sensible que la doble lectura (90,4% vs 88,0%) si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.20$). La tasa de rellamadas sí que disminuyó significativamente al pasar de doble lectura a simple más CAD (11.9% vs 10.6%. $p=0.0001$).

Al valorar el incremento de la sensibilidad de la lectura simple tras la utilización del CAD esta pasa de un 81,4% al 90,4%, este hallazgo es estadísticamente significativo, si bien también se ve incrementada significativamente la tasa de rellamadas 10,2 a un 10,6 ($p=0,0001$). Este artículo pone de manifiesto que la lectura simple más CAD es superponible a la doble lectura y que la tasa

de rellamadas, si bien aumenta, este incremento no resulta significativo si la lectura la realizan radiólogos expertos.

Gilbert realiza un estudio en el que intenta determinar si la lectura simple con CAD podría igualar a la doble lectura.

Realiza un estudio randomizado asignando 31.057 mujeres a las que se realiza mamografía de cribado en tres centros en los que se evalúa la mamografía mediante doble lectura, lectura simple con CAD o ambos. Gilbert obtiene como resultados que la proporción de cánceres detectados fue 199/227 (87.2%) para la doble lectura y 198/227 (87.2%) para la lectura simple con CAD ($p=0.89$), en este trabajo también se detectó un aumento en el número de rellamadas, concluyendo que la lectura simple con CAD aumenta tanto la detección del cáncer de mama como el número de llamadas respecto a la lectura simple.

Posteriormente se publicaron dos **meta-análisis** que intentaron verificar si existe evidencia científica sobre las aportaciones del CAD en los programas de cribado, así como su efecto sobre la detección del cáncer de mama y el índice de rellamadas.

El primero de ellos, del grupo de **Taylor y Potts** [66] incluye estudios prospectivos y retrospectivos en programas de cribado, valorando los siguientes puntos:

A) Lectura simple vs simple con CAD, donde se incluyen 10 estudios, observándose un aumento del número de cánceres detectados tras la aplicación del CAD, sin embargo no estadísticamente significativo, al valorar el incremento de las rellamadas si se observa un aumento significativo.

B) Lectura simple vs doble lectura, se incluyen 17 estudios, observándose un aumento significativo de la detección de los carcinomas de mama y un aumento del índice de rellamada.

C) Comparación de lectura simple con CAD y doble lectura. Se observa que en la tasa de detección de los cánceres los OR globales de los intervalos de confianza se solapan, lo que significa que no habría diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Este estudio concluye, que no puede proporcionar una evidencia absoluta, siendo necesarios más estudios y estudios más homogéneos, ya que la heterogeneidad de los estudios incluidos limita su generalización.

Un segundo meta-análisis del mismo año del grupo de **Noble** [67] pretende llegar a datos más robustos siendo más estricto en los criterios de inclusión que el grupo de Taylor, aquí se analizan 7

estudios, incluyéndose un total de 392.015 mujeres, observándose en el análisis conjunto de los datos: Sensibilidad global del 86% (95% CI 84,2-87,6%); especificidad del 88,2% (95% CI 88,1-88,3%); aumento de los cánceres de mama detectados debidos a la utilización del CAD, 50 en las 100.000 pacientes evaluadas en total (95% CI 30-80); aumento del número de rellamadas de 1.190 (95% CI 1.090-1.290) y un aumento del número de biopsias, 80 (95% CI 60-100), en mujeres sanas.

Los resultados de este estudio son concordantes con los publicados por Taylor, si bien concluye que la generalización de estos resultados es discutible ya que los estudios incluidos no aclaran cómo se realizó la selección de las pacientes y centros que participan en los estudios, por lo que no pueden asegurar que la muestra sea representativa de la población general sobre la que se realiza el cribado.

Así mismo este estudio pone de manifiesto que los artículos incluidos no especifican la experiencia de los radiólogos que participan en la utilización del CAD, así esperaríamos que un radiólogo experto encontrara un menor incremento en el índice de detección de cánceres al usar el CAD que otro con menos experiencia, mientras que en este último encontraremos un aumento en el índice de rellamadas y biopsias en mujeres sanas debidos al CAD.

En el año 2011 Fenton [75] contesta publicando las conclusiones definitivas de su estudio anterior con más de 684 956 mujeres realizadas en USA desde 1998 a 2006 e insiste en sus conclusiones de que el uso de CAD en la mamografía de cribado en USA se asocia a una pérdida de la especificidad y no a una detección significativa de más carcinomas invasivos ni a una mejora del tamaño al diagnóstico.

Como se puede apreciar persiste una gran controversia sobre el tema y a **pesar de la importante revisión bibliográfica no hemos encontrado ningún estudio que compare la evolución del diagnóstico tras la incorporación de las tres técnicas.**

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

Dada la existencia de muchas alternativas para el tratamiento del cáncer de mama en la actualidad y, yendo encaminados a un tratamiento individualizado basado en las características propias que cada tumor tiene en cada caso, el diagnóstico precoz del cáncer de mama y su correcta estadificación cobran una vital importancia.

Dicha estadificación requiere la exacta determinación del tamaño tumoral, la posible multifocalidad, la afectación de estructuras vecinas y el estadiaje ganglionar.

La extensión de la mamografía de cribado ha hecho posible la mejor visualización de esta patología, de donde se infiere, que los indudables avances técnicos junto con el desarrollo de nuevas tecnologías pueden aportar mayor sensibilidad al proceso diagnóstico.

Sin embargo, esta tecnología es costosa, por lo que parece lógico pensar que la mejora debe ser lo suficientemente significativa como para justificar la inversión.

Nuestra hipótesis de partida fue que los avances tecnológicos aplicados al diagnóstico en nuestra unidad mejoraron sensiblemente el diagnóstico del cáncer de mama sin disminuir nuestra especificidad.

3.2 OBJETIVOS

El *objetivo principal* de nuestro trabajo de investigación es evaluar el impacto de la digitalización de la mamografía y la posterior instalación de un sistema CAD, en una unidad multidisciplinar de diagnóstico de cáncer de mama.

Los *objetivos específicos* son:

- Analizar la sensibilidad global de la detección del carcinoma de mama con los tres sistemas de lectura mamográfica (convencional, digital y CAD) en función de que la población de origen sea de cribado o diagnóstica.
- Evaluar la sensibilidad para la detección del carcinoma intraductal para cada grupo, que es el único potencialmente curable.

El *objetivo secundario* es:

- Determinar si la adquisición de tecnología digital y posterior uso de CAD se asoció a una mayor tasa de intervencionismo con disminución del valor predictivo positivo de la misma.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Nuestra unidad de patología mamaria sigue el modelo organizativo del Proceso Asistencial Integrado Cáncer de Mama, proceso en el que es necesaria la participación secuencial e integrada de profesionales de distintos niveles asistenciales y Servicios.

Se trata de un equipo multidisciplinar formado por: 2 radiólogos, 3 anatomopatólogos, 4 cirujanos de mama, 3 cirujanos plásticos, 2 ginecólogos, 2 oncólogos, 1 radioterapeuta, 1 rehabilitador, 1 psiquiatra y 2 psicólogos. Todo este personal se dedica en exclusiva a la mama.

Dicho equipo multidisciplinar se reúne en sesiones clínicas todos los martes y se discuten todos los casos lo que permite un tratamiento personalizado e individual de cada paciente.

4.1. EQUIPAMIENTO

Este estudio es retrospectivo y no pareado y en él hemos seleccionado los meses de enero a Julio del año 2004,2006 y 2007. Durante estos meses más de 13 500 mamografías fueron realizadas usando las tres tecnologías: mamografía convencional, digital y digital más CAD.

Todos los informes de los estudios radiológicos se encuentran almacenados en el sistema informático del Hospital estando disponibles desde el año 1999.

Se han utilizado imágenes analógicas procedentes de un mamógrafo convencional (MAMMOMAT® 2-stereo, Siemens) instalado en octubre del 2002 usando película radiográfica y utilizando para su lectura negatoscopios específicos.

En octubre del 2005 se instala un mamógrafo digital (MAMMOMAT® NovationDR Siemens, Germany):

- Con resolución: 70 micras píxel.
- Niveles de gris 14bits (214).
- Software Opdim para procesar las imágenes y poder visualizarlas.



FIG. 8 MAMÓGRAFO DIGITAL

A diferencia de las mamografías convencionales la lectura digital se realizó directamente en estaciones de trabajo de lectura específica de mama con monitores de 5Mpx (megapíxel).



FIG. 9 Y 10. NEGATOSCOPIO Y PLACAS MAMOGRÁFICAS FRENTE A LECTURA DIRECTA EN MONITOR 5 Mpx

El protocolo de visualización consistió en:

- **Analógica:** lectura de las placas enfrentando las dos oblicuo medio laterales (OML) y las dos craneocaudales (CC), barrido con lupa, magnificación si era necesario y comparación con previas.
- **Digital:** Lectura sobre monitor directamente de las 2 OML, de las 2 CC, barrido por sectores, visualización del CAD (si lo había), magnificación si era necesario, comparación con las imágenes previas si las había.

Se estableció un **periodo de aprendizaje** para la técnica desde octubre del 2005 a diciembre del 2005 antes de empezar a recopilar los casos de mamografía digital con un total de casos vistos en este periodo de 2000 para cada radiólogo.

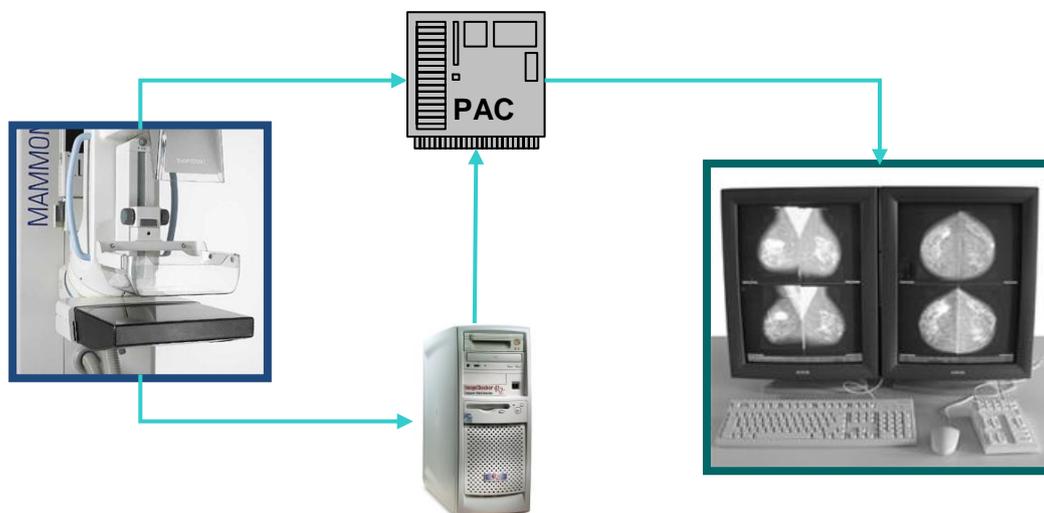
En agosto del 2006 se instala un sistema de lectura asistida (CAD) en nuestro servicio (ImageChecker D R2 Technology):

- Software: v5.4 (especial para el mamógrafo de Siemens).

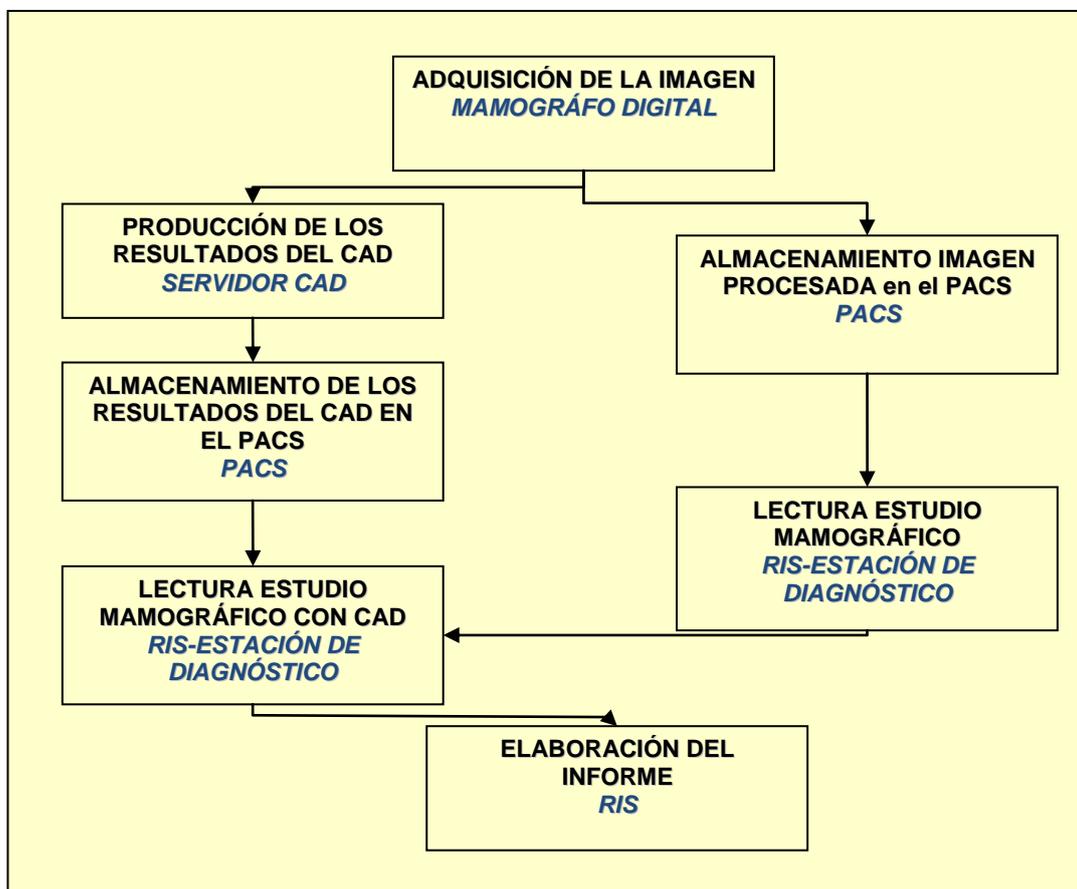


- Imágenes digitales.

El flujo nuevo de las imágenes tras su instalación sería:



Esto condicionaría un nuevo flujo de trabajo consistente en:



La imagen se obtiene en el mamógrafo y se envía a un PACS general donde se almacena. De igual modo, la imagen se envía a la estación de trabajo ya procesada para realizar el diagnóstico y a un sistema RIS que permite la realización de informes y la consulta de la historia previa de la paciente con el fin de ser más eficaces.

La imagen no procesada se envía al CAD que la lee y envía su resultado a la estación donde se junta con la anterior información.

Se estableció un periodo de entrenamiento que comprendió de septiembre a diciembre del 2006 con un total de 3000 casos leídos para cada radiólogo. Dicha lectura se realiza directamente sobre los monitores de la estación de trabajo dentro de un flujo de lectura que consiste en leer primero sin CAD y una vez analizado el caso incluir el CAD (tal y como recomienda el fabricante).

En todos los casos se realizaron 2 proyecciones por mama (proyección oblicuo-medio-lateral (OML) y proyección craneocaudal (CC) por un idéntico equipo de técnicos especialmente entrenados para la realización de mamografías y con dedicación exclusiva a dicha actividad.

4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Este estudio es retrospectivo y no pareado y en él hemos seleccionado los meses de enero a Julio del año 2004,2006 y 2007. Durante estos meses más de 13 500 mamografías fueron realizadas usando las tres tecnologías: mamografía convencional, digital y digital más CAD.

Se han incluido mujeres de entre 30 y 70 años. En todos los casos se dividió la población en:

- **Mamografías de Cribado no pertenecientes a la Campaña poblacional:**

Aquellas que se realizaron sobre población asintomática con un criterio de edad de 45 a 70 años (que es el criterio de edad que se utiliza en la Campaña de Castilla la Mancha), ambos inclusive.

Previamente se les realizaba una entrevista donde se aseguraba la inexistencia de clínica.

Al no disponerse en ese momento en nuestra unidad de la Campaña poblacional, no se recogieron datos epidemiológicos. Todos los datos se recogían con una captura de acuerdo con los códigos SERAM para la mamografía de screening.

▪ **Mamografías diagnósticas.**

Aquellas que incluían mamografías realizadas a pacientes sintomáticas. Se consideró síntoma:

- La presencia de nódulo palpable.
- La existencia de dolor no atribuible a cambios hormonales.
- La secreción por el pezón siempre que esta cumpla las características de unilateral, uniorificial, espontánea y hemática.
- La retracción del pezón o cambio de la morfología externa de la mama no justificable.

En cuanto a la edad de las pacientes se aplicó en protocolo de la unidad de mama, consensuado y firmado con la dirección del hospital y que sigue las guías europeas de calidad.

Dado lo anteriormente expuesto se realizó mamografía completa a todas las pacientes sintomáticas cuya edad era mayor o igual a 30 años.

Una vez recopiladas **se excluyeron** para las tres técnicas diagnósticas los casos de:

- Cánceres de mama en mujeres embarazadas.
- Las mamas muy grandes, ya que no cabían en chasis de 18x24cm, lo que generaba que en ocasiones se realizara más de una proyección por mama. Esto impide que el CAD funcione correctamente.
- Las portadoras de prótesis, ya que el CAD debido a la alta densidad de la silicona pierde información.
- Los cánceres de mama diagnosticados en varones, ya que habitualmente sólo se realizan dos proyecciones por mama.
- Aquellas a las que el cáncer les fue diagnosticado sólo por punción aspiración con aguja fina y no por biopsia.
- Aquellas que fueron diagnosticadas en nuestro centro pero decidieron tratarse en otro ya que se perdía tanto la información final de la cirugía como el seguimiento de la enfermedad.
- Aquellas que acudieron a complementarse estudios de otros centros ó únicamente se realizaron una prueba (normalmente la RM) y luego se trataron.

4.3. REALIZACIÓN DE LECTURA.

En todos los casos las mamografías son interpretadas por dos radiólogos expertos en **única lectura** (el “A” con más de tres años de experiencia y el “B” con más de siete años, con un volumen de lectura para los dos de 8000 estudios anuales).

El proceso en única lectura implica que es un único radiólogo el que analiza la imagen y decide sobre el caso.

Para los casos de mamografía analógica se disponía de las mamografías previas en el momento de la lectura en más del 75% de los casos.

En ocasiones la obtención de las mamografías previas duraba varios días lo que retrasaba el diagnóstico.

En el caso de la mamografía digital el flujo de trabajo era con la disposición de mamografías previas on line almacenadas en el PACS del hospital. La visualización del CAD era siempre al final lo que permitía que el radiólogo ya tuviera una idea del caso antes de enfrentarse a las marcas tal y como aconseja la Guía europea.

Los hallazgos mamográficos se clasifican en 5 apartados:

1) MASA:

Se define como una lesión ocupante de espacio en dos proyecciones.

Existe un descriptor (morfología) y dos modificadores (margen y densidad):

- Morfología: puede ser redonda, ovalada, lobulada o irregular
- Margen: circunscrito, microlobulado, oscurecido por el parénquima adyacente, mal definido o espiculado
- Densidad (en relación al tejido mamario adyacente): alta densidad, isodenso, baja densidad, de contenido graso

2) CALCIFICACIONES:

Se clasifican según su morfología y distribución:

- Típicamente benignas: se incluyen las calcificaciones cutáneas, vasculares, en palomita de maíz, secretoras, redondeadas, en cáscara de huevo, intraquísticas, las suturas calcificadas y las calcificaciones distróficas
- Sospecha intermedia: se definen dos tipos: amorfas y groseras heterogéneas
- Alta sospecha de malignidad: calcificaciones finas pleomórficas y finas lineales o ramificadas
- Distribución: ayuda a determinar la probabilidad de malignidad. Pueden ser difusas, regionales, agrupadas, lineales o segmentarias.

3) DISTORSIÓN ARQUITECTURAL:

Alteración de la arquitectura sin masa visible. Puede encontrarse aislada o asociada a una masa, asimetría o calcificaciones.

4) CASOS ESPECIALES

- Densidad tubular
- Ganglio intramamario
- Tejido mamario asimétrico
- Densidad focal asimétrica

5) HALLAZGOS ASOCIADOS: Pueden aparecer aislado o asociados a masas o asimetrías

- Retracción cutánea
- Retracción del pezón
- Engrosamiento cutáneo
- Engrosamiento trabecular
- Lesión cutánea
- Adenopatía axilar
- Distorsión arquitectura
- Calcificaciones

Atendiendo a esto, los **hallazgos** se caracterizaron en:

Categoría 1: Normal, ningún hallazgo a destacar. Se recomienda *seguimiento a intervalo normal*.

Categoría 2: Normal, pero existen hallazgos benignos. Se recomienda *seguimiento a intervalo normal*.

Categoría 3: Hallazgos con una probabilidad de malignidad <2%. Se describen 3 hallazgos específicos:

- Nódulo sólido circunscrito no calcificado
- Asimetría focal
- Microcalcificaciones puntiformes agrupadas

Para su asignación es preciso realizar una valoración completa por la imagen (proyecciones adicionales, ecografía, comparación con estudios previos), y por definición se excluyen las lesiones palpables. La actitud recomendada es el **seguimiento con intervalo corto**, que consistirá en una mamografía unilateral a los 6 meses y bilateral a los 12 y 24 meses. En caso de aumento o progresión de la lesión es recomendable practicar una biopsia.

Categoría 4: Incluye aquellas lesiones que van a requerir intervencionismo, si bien tienen un rango de probabilidad de malignidad muy amplio (2-95%). Por ello, se sugiere una división en tres subcategorías:

- a) Baja sospecha de malignidad (el resultado esperado es de benignidad)
- b) Riesgo intermedio de malignidad (requiere correlación radiopatológica)
- c) Riesgo moderado de malignidad (el resultado esperado es de malignidad)

La asignación de lesiones específicas a estas categorías no está establecida y se hará de forma intuitiva. La actitud recomendada es la **biopsia**, aunque no se especifica qué técnica intervencionista se debe utilizar en cada caso (punción citológica, con aguja gruesa, con sistemas asistidos por vacío o biopsia quirúrgica).

Categoría 5: Hallazgos típicamente malignos, con una probabilidad >95%. La actitud recomendada es *tomar acciones apropiadas*.

Categoría 6: Lesiones con malignidad demostrada mediante biopsia, previa a terapias definitivas (cirugía, radioterapia o quimioterapia), y por lo tanto no se debe confirmar su malignidad. Se utiliza en casos de segundas opiniones o en la monitorización de la quimioterapia neoadyuvante.

Todos los hallazgos categorizados como BI-RADS 3 de nueva aparición y BI-RADS 4 y 5 fueron recitados para ampliación de estudio que se realizó con proyección magnificada comprimida y lateral.

A todos los BI-RADS 4 y 5 se les realizó biopsia percutánea y se obtuvo confirmación histológica del hallazgo radiológico.

En todas las lesiones visibles por ecografía la biopsia fue realizada con aguja gruesa guiada con ecografía, y en el resto de las lesiones, principalmente distorsiones y microcalcificaciones, se realizó guiada con estereotaxia.

Biopsia guiada con ecografía

Se utilizó un ecógrafo específico, Xario, TOSHIBA, Japon, con sonda de 13MHz específica de mama.

Para la realización de la biopsia propiamente dicha utilizamos una aguja modelo ACECUT de Leleman, Japan con calibre 14G, avance automático y longitud de muestra de 22mm.

Se informó a la paciente de la técnica y riesgos de la prueba y se obtuvo consentimiento informado.



FIG. 11 ECÓGRAFO XARIO

Biopsia guiada con estereotaxia

Se utilizó un equipo digital con mesa prono marca LORAD modelo Multicare Platinum.

La biopsia se realizó con la misma aguja de 14G o asistida por vacío calibre 11G de SUROS. Se informó a la paciente de la técnica y riesgos de la prueba y se obtuvo consentimiento informado.



FIG12. MESA PRONO

Las muestras se colocaron en formol previo etiquetado y se enviaron a anatomía patológica.

En caso de carcinoma confirmado histológicamente se realizó Resonancia Magnética en modelo AVANTOS, SIEMENS, Germany. Con antena NORAX específica para mama con la que también se realiza el intervencionismo.

El protocolo se realizó en secuencias coronales T1, T2 y dinámico tras la inyección de contraste.

La negatividad para cáncer se obtuvo de biopsias negativas o de seguimiento mamográfico negativo durante más de 2 años en todos los casos.

4.4. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para la realización del trabajo se diseñó una base de datos que recogía la edad, el tipo de población (cribado ó diagnóstica), la técnica utilizada para su realización (convencional, digital, digital más CAD), la existencia de mamografías previas, los hallazgos radiológicos y los datos de Anatomía Patológica.

Hemos comparado los resultados para las tres modalidades de lectura. El análisis estadístico se inició estudiando la homogeneidad de las muestras.

Posteriormente analizamos la **tasa de detección del cáncer mamario para una técnica diagnóstica**. Para ello se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Tasa} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de carcinomas diagnosticados por biopsia percutánea} \times 1000 \text{ mujeres}}{\text{N}^{\circ} \text{ de pacientes realizadas con una técnica diagnóstica}}$$

Tasa de detección de subtipo histológico de carcinoma in situ. Para ello utilizamos la fórmula:

$$\text{Tasa} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de carcinomas in situ diagnosticados por biopsia percutánea} \times 1000 \text{ mujeres}}{\text{N}^{\circ} \text{ de cánceres detectados}}$$

Se analizó también el **tamaño tumoral** (usando la clasificación TNM), para ello se recogió en tamaño en milímetros y luego se agrupó atendiendo a la clasificación TNM:

TABLA 11. CLASIFICACIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL SEGÚN TNM

T1	El tumor mide hasta 2 cm incluidos
T2	El tumor mide entre 3 y 5 cm, y no se ha propagado hacia los ganglios linfáticos axilares (Estadio IIA)
	Cáncer de mama invasivo en el que el tumor mide entre 2 y 5 cm, y se ha propagado hacia los ganglios linfáticos axilares (Estadio IIB)
T3	El tumor mide más de 5 cm
T4	Afectación de piel o pared torácica

Con el fin de determina la pérdida de especificidad se analizó la **tasa de intervencionismo**. Para ello utilizamos la fórmula:

$$\text{Tasa} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de biopsia percutánea} \times 1000 \text{ mujeres}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes realizadas}}$$

Para concluir se analizó el **valor predictivo positivo** de la Biopsia para cada técnica.

$$\text{Valor} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de biopsia percutánea positivas para cáncer} \times 1000 \text{ mujeres}}{\text{N}^\circ \text{ de biopsias realizadas}}$$

Hemos usado el test de **chi-cuadrado** para variables cualitativas y el **Test exacto de FISHER** cuando las condiciones para el test de chi-cuadrado no se daban.

Se consideró estadísticamente significativa los valores de p menores o iguales a 0.05.

Dado el pequeño tamaño de muestra hemos usado la **corrección de Bonferroni** en todos los casos estadísticamente significativos.

El software usado fue el SPSS para Windows (versión 15.0, SPSS) y el EpiInfo (versión 3.2.2, Centers for Disease Control and Prevention).

5. RESULTADOS

DISTRIBUCIÓN DE VARIABLES

Se seleccionaron como válidas y se analizaron un total de 13,453 mamografías pertenecientes a tres periodos comprendidos entre enero y julio ambos inclusive de los años 2004, 2006 y 2008.

En el año 2004 los estudios eran de mamografía convencional analizándose un total de 4064 mamografías, de las cuales 2969 (73.1%) eran procedentes del cribado y 1095 (26.9%) pertenecían a mamografías diagnósticas.

En el año 2006 el total de mamografías analizadas fueron 4205 todas con tecnología digital de las cuales 3128 (74.4%) pertenecían al subgrupo de cribado y 1077 (25.6%) eran diagnósticas.

En 2008 se incluyó el CAD en la mamografía digital analizando un total de 5184 mamografías con CAD de las cuales 3413 (65.8%) eran del subgrupo de cribado y 1771 (34.2%) eran mamografías diagnósticas.

5.1 ANÁLISIS DE HOMOGENEIDAD DE NÚMERO DE ESTUDIOS

Lo primero que realizamos fue un estudio de homogeneidad de la muestra.

La distribución de los datos se resume en la tabla 12.

TABLA 12. DISTRIBUCIÓN DE LOS DATOS ATENDIENDO A LA TECNOLOGÍA UTILIZADA.

TIPO DE POBLACIÓN	CONVENCIONAL	DIGITAL	DIGITAL+CAD	p
CRIBADO	2,969 (73.1%)	3,128(74.4%)	3,413 (65.8%)	p*=0.8
DIAGNÓSTICA	1,095 (26.9%)	1,077(25.6%)	1,771 (34.2%)	pd<0.00001
				p ₁ = 0.42 p ₂ <0.0001 p ₃ < 0.0001
Total	4,064	4,205	5,184	

p*: valor de alfa global para el grupo de mamografía de cribado.
 pd: valor de alfa global para el grupo de mamografía diagnóstica.
 p₁: convencional vs digital tras corrección de Bonferroni.
 p₂: convencioal vs digital + CAD tras corrección de Bonferroni.
 p₃: digital vs digital + CAD tras corrección de Bonferroni

Como se aprecia en la tabla 12, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el subgrupo de mamografía de cribado por lo que la muestra se consideró homogénea para los tres tipos de lectura en este subgrupo.

Sin embargo, el subgrupo de mamografía diagnóstica sí presentó significación en el caso de las mamografías digitales leídas con CAD frente a las otras dos técnicas de lectura (con la corrección de Bonferroni $p < 0.00001$).

Por lo tanto la muestra se consideró no homogénea en cuanto al número de estudios en el subgrupo de mamografías diagnósticas.

5.2 ANÁLISIS DE LA DISTRIBUCIÓN POR EDAD

No encontramos diferencias significativas para los tres métodos de lectura ($p=0.08$; Fig.1) en lo referente a la distribución de edad de las pacientes. Por tanto, la muestra fue considerada homogénea con respecto a la edad.

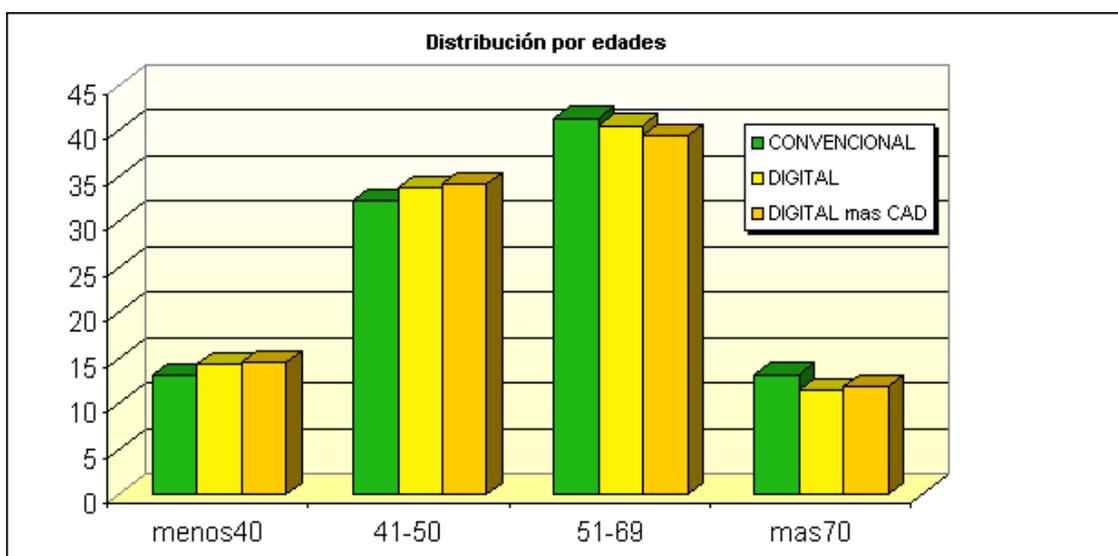


FIG. 13 DISTRIBUCIÓN POR EDADES

5.3 ANÁLISIS DE MAMOGRAFÍAS PREVIAS

Para realizar la lectura en los tres períodos, dispusimos de mamografías previas para el 78% de los casos de mamografías en técnica convencional, el 79% de los casos de mamografías en técnica digital, y en el 83% de los casos de mamografías leídas en digital + CAD, no encontrándose diferencias significativas para los tres métodos de lectura ($p=0.08$).

Este análisis no pareció fundamental a la hora de dar validez a los resultados ya que el uso de las mamografías previas permite mantener en índices muy bajos tanto la recitación como el número de biopsias.

5.4 ANÁLISIS DE LOS HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

El análisis de los hallazgos radiológicos descritos en las mamografías no presentó diferencias significativas para los tres periodos $p=0.09$;

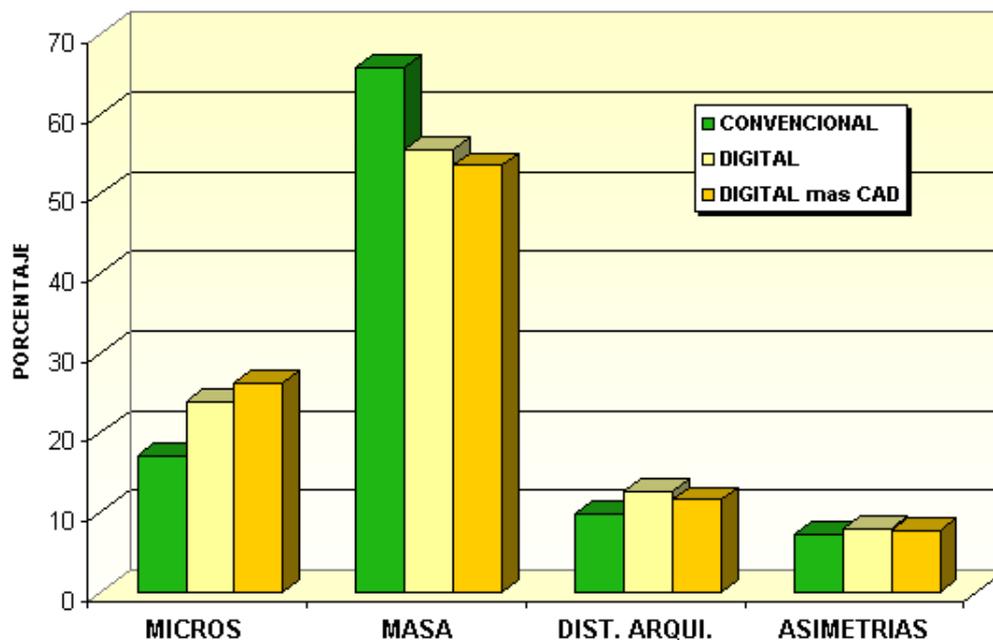


FIG.14 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Sin embargo, es preciso resaltar que el número de **microcalcificaciones** detectadas con el uso de la mamografía digital y posteriormente la inclusión del CAD sufrió un incremento notable de 16.1% al 23.1% y posteriormente al 28.8% al pasar de lectura convencional a digital y digital más CAD con una $p = 0.06$, próxima a la significación.

5.5 ANÁLISIS DE LOS CARCINOMAS DETECTADOS.

El número total de carcinomas detectados se incrementó desde 39 (9.6/1000) en lectura convencional a 50 (11.9/1000) en lectura digital y 74 (14.3/1000) en digital más CAD. A pesar de la

tendencia creciente de incremento en el número de carcinomas no se encontraron diferencias significativas ($p=0.12$).

Considerando por separado los dos subgrupos la detección de carcinomas en el subgrupo de cribado se incrementó de 5.1/1000 (15/2969) en mamografía convencional a 6.1/1000 (19/3128) con mamografía digital y 5.6/1000 (19/3413) con lectura en digital más CAD.

Teniendo en cuenta el subgrupo de mamografías diagnósticas la tasa de detección se incrementó de 21.9/1000 (24/1095) en convencional a 28.8/1000 (31/1077) en digital y 31.1/1000 (55/1771) para la lectura de mamografía digital con CAD. En ninguno de estos casos se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 13)

TABLA 13. TASA DE CARCINOMAS DETECTADOS (EXPRESADOS COMO PORCENTAJE/1000; %) Y TASA DE CARCINOMA INTRADUCTAL (DCIS) DIAGNOSTICADO

		CONVENCIONAL	DIGITAL	DIGITAL +CAD	P
TASA DE DETECCIÓN	CRIBADO	4.1% (15/2969)	5.4%(19/3128)	5.6 % (19/3413)	0.86
	DIAGNÓSTICO	21.9% (24/1095)	28.8%(31/1077)	31.1% (55/1771)	0.34
DCIS	CRIBADO	6.7% (1/15)	21.1% (4/19)	36.8% (7/19)	0.05 (p ₁ =0.15)
	DIAGNÓSTICO	12.5% (3/24)	16.1% (5/31)	20% (11/55)	0.7

p₁ = valor con test exacto de Fisher para convencional versus digital + CAD con corrección de Bonferroni para el grupo de mamografía de cribado (p=0.05 sin Bonferroni).

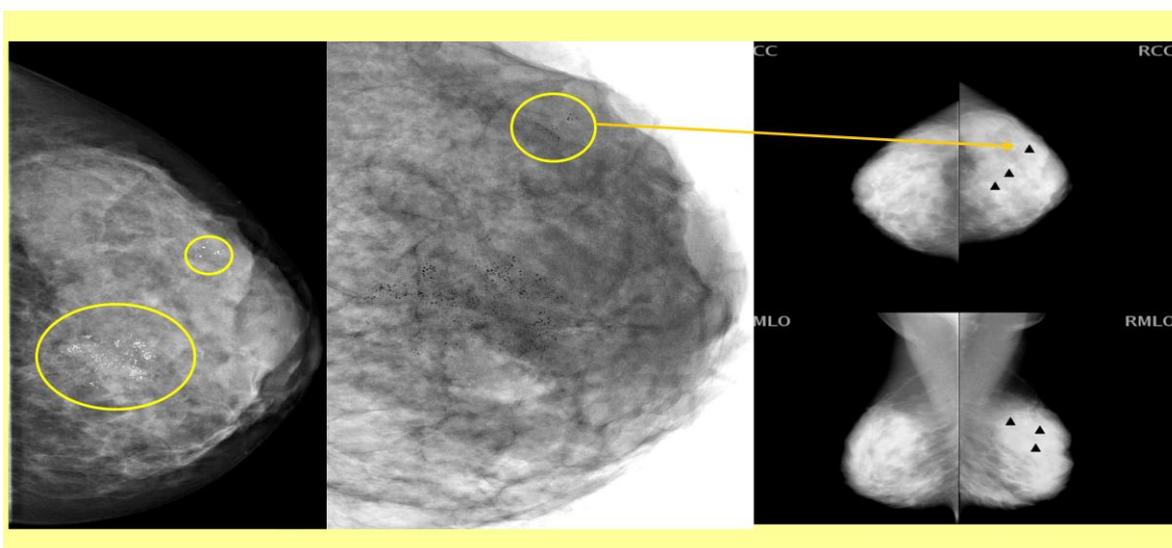
5.6 ANÁLISIS DEL HALLAZGO RADIOLÓGICO DE PRESENTACIÓN EN LOS CARCINOMAS

Hemos analizado el tipo de hallazgo radiológico de presentación, para cada uno de los carcinomas detectados y no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, excepto para las **microcalcificaciones**, que en el **subgrupo de cribado** se presentaron como hallazgo en el 20% de los carcinomas (3/15) para la mamografía convencional, 26.3% (5/19) para la mamografía digital y 68.4% (13/19) cuando incorporamos el CAD.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas $p=0.005$.

Por tanto, podemos afirmar que existió una diferencia significativa en la detección de carcinomas manifestados como microcalcificaciones al utilizar la lectura digital más CAD comparada con las otras dos técnicas.

En el subgrupo de la mamografía diagnóstica el número de carcinomas detectados como microcalcificaciones se elevó de 20.8% (5/24) en mamografía convencional a 48.4% (15/31) en mamografía digital y a 45.5% (25/55) en mamografía digital mas CAD. Estos resultados estuvieron muy próximos a la significación con una ($p = 0.07$).



CASO 1: OBSÉRVESE COMO EL CAD SEÑALA, CON LA MARCA TRIANGULAR QUE REPRESENTA EL HALLAZGO MICROCALCIFICACIONES, LOS DOS FOCOS DE CARCINOMA IN SITU, QUE POR SITUARSE EN DISTINTO CUADRANTE IMPLICAN MULTICENTRICIDAD CAMBIANDO EL TRATAMIENTO DE CIRUGÍA CONSERVADORA A RADICAL.

5.7 ANÁLISIS DE DETECCIÓN DE CARCINOMA IN SITU.

El análisis de la tasa de detección para el carcinoma in situ en el subgrupo de cribado detectó una elevación del 6.7% (1/15) en mamografía convencional, pasando a un 21.1% (4/19) en mamografía digital, y un 36.8% (7/19) en lectura digital con CAD (Tabla 9)

Por tanto, hemos encontrado **asociación significativa** entre la técnica de mamografía convencional frente a la digital más CAD y la frecuencia del carcinoma in situ para el subgrupo de cribado $p=0.05$ (Test de Fisher), aunque dicha significación **no fue confirmada** al aplicar la corrección de Bonferroni.

No se confirmó esta significación para la técnica de mamografía convencional frente a la digital simple.

Con respecto al subgrupo de mamografías diagnósticas, la tasa de detección de carcinoma in situ pasó del 12.5% (3/24) del total de carcinomas detectados por mamografía convencional, al 16.1% (5/31) con mamografía digital y al 20% (11/55) en los detectados con mamografía digital más CAD.

Dicho incremento no tuvo significación estadística. Por tanto se puede inferir que no hubo significación estadística entre la técnica de lectura usada y el porcentaje de carcinoma in situ detectado para el subgrupo de mamografía diagnóstica (Tabla 13)





CASO 2 PACIENTE CON MAMOGRAFÍA PREVIA NORMAL DE HACE 6 MESES QUE COMIENZA CON SANGRADO DEL PEZÓN. EN LA NUEVA MAMOGRAFÍA EL CAD SEÑALA UNAS MICROCALCIFICACIONES COMO HALLAZGO NUEVO DE CARACTERÍSTICAS INESPECÍFICAS QUE SE BIOPSARON Y CUYO DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO FUE CARCINOMA IN SITU SCOPIO Y PLACAS MAMOGRÁFICAS FRENTE A LECTURA DIRECTA EN MONITOR 5 Mpx

5.8 ANÁLISIS DEL TAMAÑO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO.

El tamaño de detección tumoral disminuyó significativamente para el total de carcinomas, cuando comparamos la técnica convencional con las otras dos técnicas ($p=0.05$).

Concretamente comparamos los carcinomas en estadio T1 (tumores menores de 2 cm que son los que tienen mejor supervivencia con tratamiento) que fueron detectados en las tres técnicas de lectura.

Observamos que el número de pacientes con carcinomas en estadio T1 fue de 61.5% (24/39 casos) para la lectura

convencional, 88% (44/50 casos) para la técnica digital y 79.8% (59/74 casos) para la técnica de digital más CAD (Tabla 14)

TABLA 14. PORCENTAJES DE T1

		CONVENCIONA L	DIGITA L	DIGITAL + CAD	P
GLOBAL		61.5% (24/39)	88 % (44/50)	79.8% (59/74)	0. 01 (global) p ₁ =0.018 p ₂ =0.09 p ₃ =0.69
TIPO DE POBLACIÓN	CRIBADO	73.3% (11/15)	94. 7% (18/19)	84.2% (16/19)	0. 2
	DIAGNÓSTICO	54.2% (13/24)	83. 9% (26/31)	78.2% (43/55)	0. 02 p ₄ = 0.03 p ₅ = 0.09
<p>p₁: convencional vs digital con corrección de Bonferroni. p₂: convencional vs digital + CAD con corrección de Bonferroni (p=0.03 sin ella). p₃: Digital vs digital + CAD con corrección de Bonferroni p₄: convencional vs digital con corrección de Bonferroni para el grupo de mamografía diagnóstica. p₅: convencional vs digital + CAD con corrección de Bonferroni para el grupo de mamografía diagnóstica (p=0.03 sin corrección)</p>					

Nosotros observamos una significación estadística entre la técnica de lectura y la frecuencia de detección de tumores T1, que

fue significativamente menor en tecnología convencional con una $p=0.01$.

Dicha asociación permanece significativa tanto cuando comparamos la técnica convencional con la digital ($p = 0.02$ con corrección de Bonferroni), como si comparamos convencional frente a digital más CAD, si bien, este último caso perdía su significación al usar la corrección de Bonferroni ($p = 0.03$ con Test de Fisher $p = 0.09$ con Bonferroni).

No se encontraron diferencias significativas comparando la técnica de mamografía digital frente a mamografía digital más CAD ($p = 0.23$).

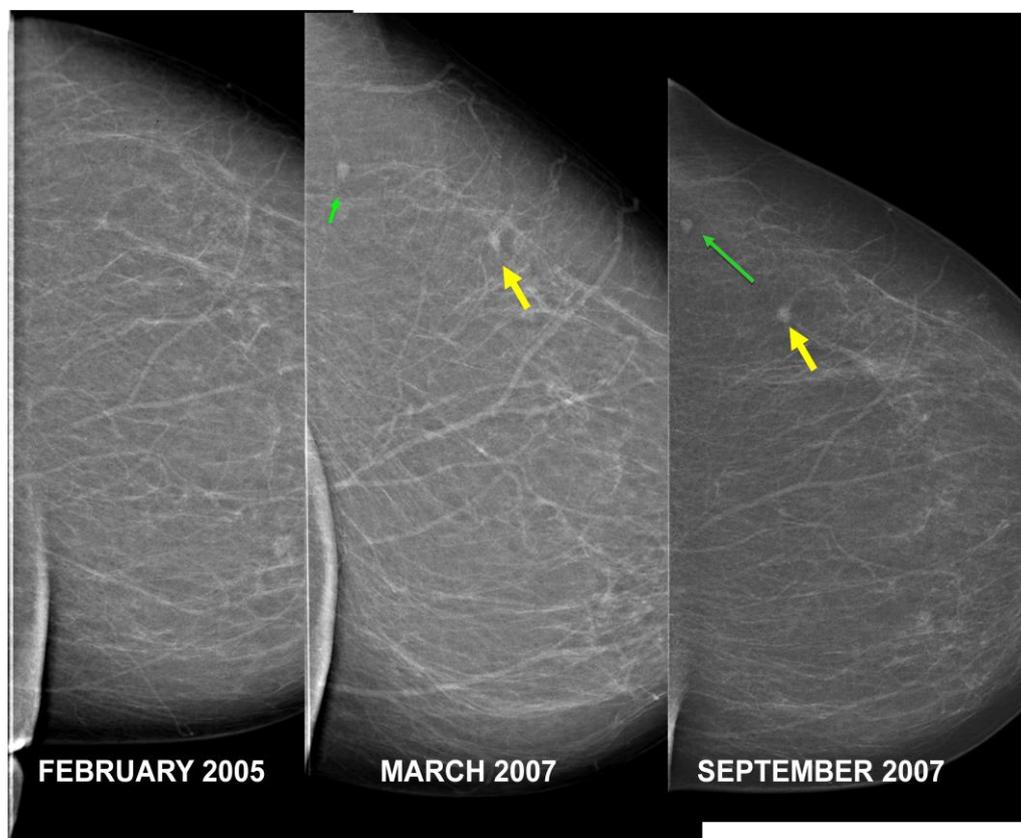
Analizando, atendiendo a la población de origen, la tasa de T1 detectada en las mamografías procedentes del **cribado** fue de 73.3% (11/15) para la técnica convencional, 94.7% (18/19) para la mamografía digital y 84.2% (16/19) para la digital más CAD (Tabla 10) no encontrándose diferencias significativas para las técnicas de lectura.

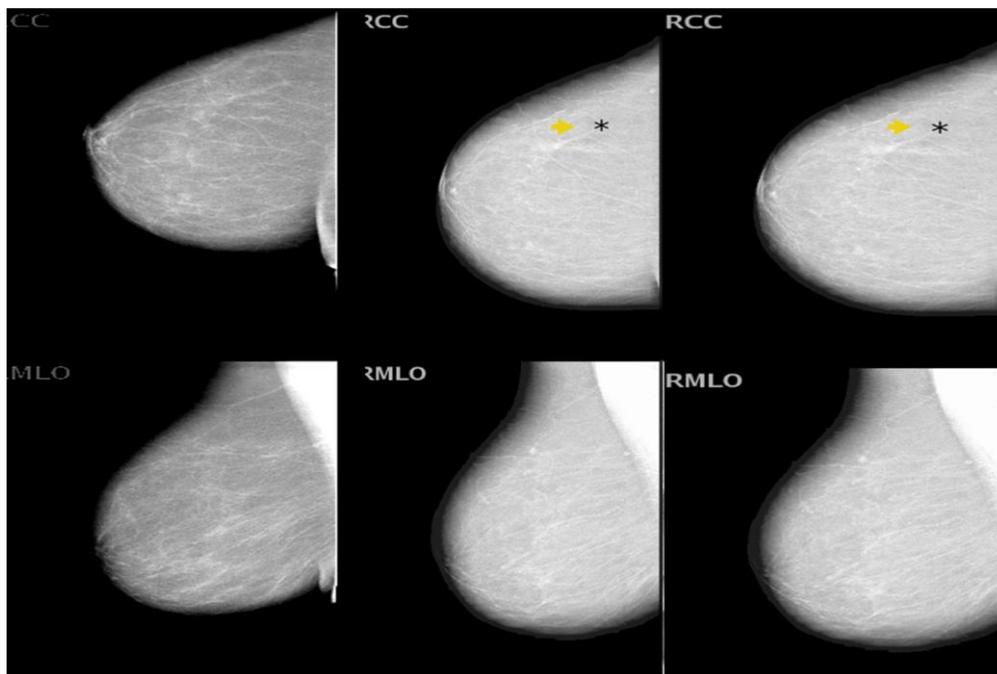
Con respecto al grupo de mamografías **diagnósticas**, la proporción de carcinomas T1 detectados fue de 54.2% (13/24) para la mamografía convencional, 83.9% (26/31) para la técnica digital y 78.2% (43/55) para la mamografía digital más CAD.

En este grupo encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño tumoral T1 detectado al diagnóstico y la técnica utilizada, tanto entre la técnica Convencional frente a Digital, como Convencional frente a digital más CAD ($p = 0.03$ con Test de Bonferroni) y $p = 0.03$ (Test de Fisher) que con la corrección de Bonferroni fue de $p 0.09$ (Tabla 10)

5.9 ANÁLISIS DEL NÚMERO DE BIOPSIAS PERCUTÁNEAS.

El número de biopsias (BAG) se incrementó en la población global de 10.6/1000 con técnica convencional a 14.7/1000 con mamografía digital y 17.9/1000 con mamografía digital más CAD ($p = 0.02$)(Tabla 15)





CASO 3: PACIENTE CON MAMOGRAFÍAS SERIADAS EN QUE EL CAD MARCA COMO HALLAZGO UN NÓDULO QUE EL RADÍÓLOGO INTERPRETÓ COMO UN BI_RADS 3 Y REALIZÓ UN CONTROL EN 6 MESES. A LOS 6 MESES DICHO NÓDULO HABÍA AUMENTADO DE TAMAÑO POR LO QUE SE REALIZA BIOPSIA PERCUTÁNEA CON EL DIAGNÓSTICO DE CA. DUCTAL INFILTRANTE. EN RESONANCIA MAGNÉTICA SE DETECTÓ UN SEGUNDO FOCO QUE IGUALMENTE FUE POSITIVO PARA CARCINOMA.

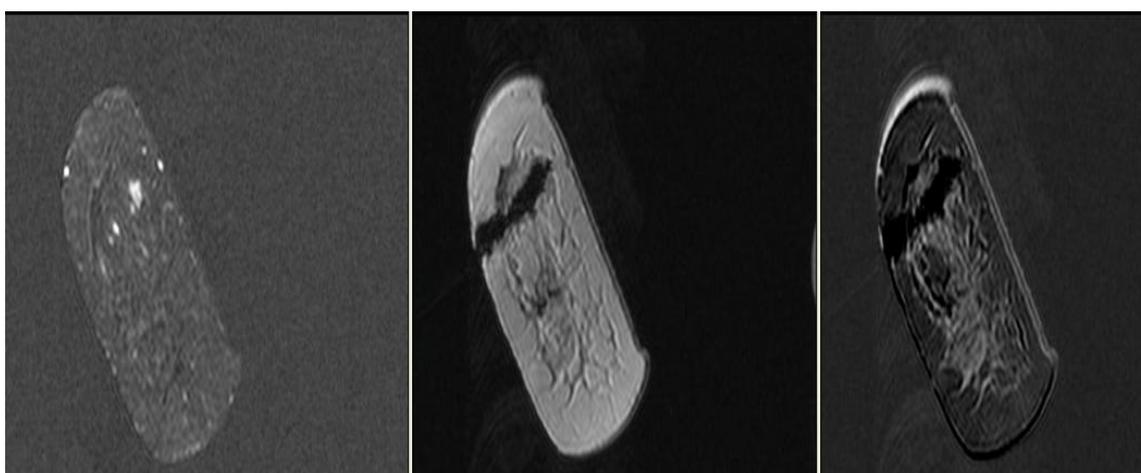


TABLA 15. TASA DE INTERVENCIONISMO SEGÚN TÉCNICA Y VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LA BIOPSIA PARA CADA TÉCNICA.

		CONVENCIONAL	DIGITAL	DIGITAL+ CAD	p
NÚMERO DE BIOPSIAS	TOTAL	10.3‰ (43/4064)	14.7‰ (62/4205)	17.9‰ (93/5184)	0.02 $p_1=0.021$ $p_2=0.2$ $p_3=0.2$
	SCREENING	6.4‰ (19/2969)	8.3‰ (26/3128)	7.6‰ (26/3413)	0.6
	DIAGNÓSTICO	21.9‰ (24/1095)	33.4‰ (36/1077)	37.8‰ (67/1771)	0.06
PPV (95% CI)	SCREENING	78.9% (54.5-93.9)	73.1% (52.2-88.4)	69.2% (48.2-85.7)	0.76
	DIAGNÓSTICO	98% (85-99.8)	86.1% (70.5-95.3)	82.1% (70.8-90.4)	0.08
<p>p_1: convencional vs digital + CAD con corrección de Bonferroni. p_2: convencional vs digital con corrección de Bonferroni. p_3: digital vs digital + CAD con corrección de Bonferroni.</p>					

Como se aprecia en la tabla las diferencias fueron estadísticamente significativas si comparáramos la mamografía

convencional con la mamografía digital más CAD ($p = 0.007$; $p = 0.021$ con corrección de Bonferroni), pero no si comparáramos la mamografía convencional con digital ó digital más digital con CAD ($p = 0.2$ para ambas comparaciones).

Si analizamos el intervencionismo realizado según el origen de la mamografía (cribado ó diagnóstica).

La tasa de biopsias en las mamografías de cribado subió de 6.4/1000 (19/2969) para la técnica convencional, frente a 8.3/1000 (26/3128) en mamografía digital, y 7.6/1000 (26/3413) para la técnica de digital más CAD. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa para ninguno de los subgrupos comparados ($p = 0.6$).

Con respecto al intervencionismo realizado en el grupo de mamografía diagnóstica el número de biopsias pasó de 21.9/1000 (24/1095) en convencional, a 33.4/1000 (37/1077) en mamografía digital y 37.8/1000 (67/1771) en digital más CAD. Este incremento en la biopsia sí que mostró una tendencia a la significación, si bien el pequeño tamaño de muestra impidió su confirmación ($p = 0.06$) (Tabla 11).

El valor predictivo positivo (PPV) no cambió significativamente para ninguno de los grupos (Tabla 11),

A pesar de que se observara una disminución progresiva del PPVs tras la adquisición de la tecnología digital y posteriormente del CAD, esta diferencia no resultó significativa.

Los resultados dentro del grupo de cribado fueron de 78.9% (95% CI, 54.5–93.9%) para la mamografía convencional, 73.1% (95%CI, 52.2–88.4%) para la mamografía digital, y 69.2% (95% CI, 48.2–85.7%) para mamografía digital más CAD ($p = 0.76$).

Para el grupo de diagnóstica el valor predictivo positivo fue de 98% (95% CI, 85–99.8%) para la técnica convencional, 86.1% (95% CI, 70.5–95.3%) para la mamografía digital, y 82.1% (95% CI, 70.8–90.4%) para la mamografía digital combinada con el CAD ($p = 0.6$) (Tabla 11).

6. DISCUSIÓN

La mamografía Digital es una técnica validada para el cribado del cáncer de mama especialmente en mamas densas.

La revisión de los principales estudios publicados en los últimos años [31-37], apuestan por la mamografía digital como alternativa a la mamografía convencional en el cribado de la población joven, donde la posibilidad de mayor tejido glandular y por tanto mayor densidad, es alta.

El estudio de Colorado-Massachusetts [28] fue el primero en plantear un estudio comparativo de lectura convencional frente a digital.

Dicho grupo, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la tasa de detección del cáncer entre mamografía convencional y digital.

Hay que tener en cuenta que el equipo utilizado en mamografía digital fue un prototipo con limitaciones técnicas (no permitía realizar magnificaciones) y el monitor en que se realizaron las lecturas no disponía de las condiciones óptimas.

Todo ello condicionó que un elevado porcentaje de estudios llegasen al consenso (17%).

Otra limitación fue el tamaño pequeño de la muestra, tanto en este estudio como en otros, limita mucho el valor de los resultados, teniendo en cuenta, además, que la tasa de detección de cáncer de mama en el cribado poblacional suele ser pequeña. Ésto reduce la capacidad de poder detectar diferencias entre ambas modalidades.

Los estudios de Oslo I y Oslo II [31,34] expusieron que ambas técnicas eran equivalentes. El estudio de **Oslo I** es el primer estudio prospectivo no aleatorizado que describe los equipos utilizados y los aspectos técnicos, realizándose en todos los casos doble lectura. En los resultados de los estudios Oslo I y Oslo II, el porcentaje de rellamadas fue mayor para la digital.

Ambos estudios presentan una tasa de detección de tumores mayor para la digital, dato que no es estadísticamente significativo.

En el caso del estudio Oslo II los resultados son mejores para la mamografía digital en el grupo de los 50 a los 69 años, y aunque este dato no es estadísticamente significativo, se ha relacionado con la doble lectura, la mayor experiencia de los lectores, las mejores condiciones de visualización y el mayor tamaño de la muestra.

Sin embargo el grupo de 45 a 49 años no permite sacar conclusiones por el pequeño número de pacientes y de cánceres detectados. No obstante, la separación de este grupo de edad fue muy interesante ya que uno de los postulados de la mamografía digital es que mejora la visualización de la mama densa, propia de este grupo de edad, al tener una mayor resolución de contraste. Aun así, no se detectaron diferencias significativas en este grupo.

En el caso del Oslo II el problema seguía siendo el tamaño de la muestra y la ausencia de un seguimiento de al menos dos años para conocer los carcinomas de intervalo.

Las mayores limitaciones de los estudios anteriores es que incluían un solo tipo de detector y tenían un poder estadístico menor para detectar pequeñas diferencias entre las dos técnicas.

El primer estudio en apuntar que la mamografía digital era superior a la técnica convencional en la mama densa, fue el “Digital Mammographic Imaging Screening Trial study” conocido como DMIST.

Dicho estudio es prospectivo, aleatorio y de mayor poder estadístico, y describe pormenorizadamente el diseño, los criterios de inclusión, aspectos técnicos de los equipos, visualización y sus controles de calidad. [36].

Sus resultados muestran que no existen diferencias significativas entre la mamografía analógica y la digital para la detección del cáncer en el grupo de edad estudiado.

En el subgrupo de mujeres **menores de 50** años ó con mamas densas, los resultados muestran una superioridad en la tecnología digital en un **rango estadísticamente significativo**.

Esto se ha relacionado con la mayor capacidad de la mamografía digital para ajustar el contraste. La tasa de rellamadas fue similar para las dos técnicas (en torno al 14%).

Posteriormente, el grupo de OSLO publica sus resultados definitivos en los que, la mamografía digital detectó más cánceres de mama que la mamografía convencional de manera estadísticamente significativa [35] pero sin diferencias en la significación estadística en el valor predictivo positivo.

En nuestro estudio la **tasa de detección** del cáncer de mama no tuvo diferencias estadísticamente significativas.

Para la mamografía de cribado la tasa de detección varió de 5.1/1000 (15/2969) para mamografía convencional a 6.1/1000 (19/3128) para la mamografía digital y 5.6/1000 (19/3413) para la mamografía digital más CAD.

Para el grupo de mamografías procedentes de población diagnóstica la tasa de detección fue de 21.9/1000 (24/1095) para la mamografía convencional, 28.8/1000 (31/1077) para la técnica digital y 31.1/1000 (55/1771) para la mamografía digital más CAD.

En ninguno de estos grupos se encontraron diferencias significativas entre las tres técnicas. Estos resultados son concordantes con lo encontrado en la literatura.

Pensamos que, tras observar la tendencia al alza de la tasa de detección de cáncer de mama en nuestro trabajo al pasar de mamografía convencional a las técnicas digitales, un incremento del tamaño de la muestra hubiera quizás alterado el resultado y hubiera permitido detectar cambios significativos, pero el tamaño muestral nos vino condicionado por los periodos temporales de adquisición de las distintas técnicas en nuestro Servicio de Radiología y la necesidad de periodos de entrenamiento para cada una de ellas.

De hecho esta puede ser una de las limitaciones de nuestro trabajo, ya que, la detección de los carcinomas se limita a un espacio temporal concreto de siete meses para las tres técnicas que viene dado por la fecha de adquisición en nuestro servicio de

las tecnologías digitales y el periodo previo de entrenamiento que cada una requerían.

Todo esto reduce el número de datos y su poder estadístico.

En nuestro estudio la introducción de la lectura digital sumada al CAD tuvo una asociación estadística significativa con la mayor **detección de carcinomas in situ**.

Nosotros observamos una asociación estadísticamente significativa entre la lectura con CAD y la frecuencia de detección de carcinoma in situ en el grupo de mamografías procedentes del cribado (6.7% diagnosticados con tecnología convencional frente a 21.1% con mamografía digital y 36.8% para la mamografía digital más el CAD ($p = 0.05$ Test de Fisher). Sin embargo, esta significación no fue confirmada al aplicarle la corrección de Bonferroni.

Nosotros hemos aplicado dicha corrección puesto que se trataba de comparaciones múltiples y perseguíamos la rigurosidad estadística, pero muchos autores discrepan sobre el uso de la corrección de Bonferroni ya que tiene un gran efecto en los estudios con tamaño muestra pequeño sin aportar información relevante [78].

Sin embargo, esta asociación significativa para el carcinoma in situ y la mamografía digital leída con CAD, no se encontró en el grupo de mamografía diagnóstica.

Una posible explicación a esta observación es, que el uso de CAD ha permitido una mayor sensibilidad en la detección de microcalcificaciones como hallazgo radiológico de manifestación de cáncer de mama. Dicho hallazgo es también la manifestación más frecuente del carcinoma in situ de mama [13], que tiene por su carácter de asintomático, más relevancia en la población de mamografía de cribado que en la de mamografía patológica (ya sintomática), donde la lesión más frecuente es la del nódulo palpable.

Otro de los hallazgos relevantes de este trabajo es que hay una **disminución del tamaño tumoral** al diagnóstico para la población global, estadísticamente significativo, con la adquisición tanto de la tecnología digital como de la digital más CAD (Tabla 10).

El porcentaje de tumores T1 (menores de 2cm) al diagnóstico fue de 61.5% (24/39) para la mamografía convencional frente a 88% (44/50) para la digital y 79.8% (59/74) para la mamografía digital más CAD (Tabla 10).

Por tanto, podemos afirmar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la técnica utilizada para la lectura mamográfica y la frecuencia de tumores T1 detectados, ya que el porcentaje de tumores T1 detectados fue significativamente más alto para la lectura digital y digital más CAD frente a la lectura convencional.

Creemos que este efecto observado en nuestra serie puede ser explicado al menos en parte, por la mayor proporción de gente joven y por tanto de mama densa (40% de mujeres menores de 50 años; Fig.11).

No olvidemos que Castilla La Mancha es una de las tres únicas Comunidades donde el cribado se comienza a realizar a los 45 años de edad en lugar de a los 50 años.

Es precisamente en este grupo, donde la mamografía digital ha puesto de manifiesto su relevancia (porque lo esperable en la mujer joven es encontrar una densidad mamaria alta por la riqueza de tejido glandular, frente al tejido graso que vemos en la mujer menopáusica).

Con respecto al CAD, quitando el estudio de Fenton et al. [14], La mayoría defiende que la lectura de mamografía digital más CAD tiene resultados superponibles a la de la doble lectura (dos radiólogos leen la misma mamografía) [15, 16] aunque la tasa de

rellamadas (mujeres que hay que volver a recitar para ampliar el estudio) es superior para el grupo de las mamografía leídas con CAD que para las que son leídas por dos radiólogos.

Uno de los grandes problemas cuando se analiza la bibliografía del CAD es la gran **inhomogeneidad** de los estudios.

Parece claro que uno de los factores que más afectan es la inexperiencia del radiólogo, que al encontrarse con zonas de sospecha para volver a valorar señaladas por el CAD, se le generan dudas, que provocan una mayor tasa de rellamadas e incluso de intervencionismo (por la elevada sensibilidad de detección en microcalcificaciones). Esto explica también por qué el uso de doble lectura con consenso en caso de desacuerdo, disminuye mucho la tasa de rellamadas e incluso de biopsias [17].

Otro factor a señalar como responsable de la inhomogeneidad de los estudios es, que la rápida evolución de la alta tecnología con programas y software que constantemente se están actualizando, hace muy difícil la comparación entre estudios.

En cualquiera de los casos no hemos encontrado en la literatura un estudio de las características del nuestro que compare los tres sistemas de lectura. En nuestra experiencia la incorporación del CAD a la unidad se asoció a un incremento

estadísticamente significativo de los carcinomas in situ en el subgrupo de mamografías de cribado.

Desde nuestro punto de vista, esto se debió a la mayor y mejor detección de las microcalcificaciones por parte del CAD frente a las técnicas convencionales y la mamografía digital sin CAD (68.4% vs 20% and 26.3%; $p = 0.005$), que son, la manifestación radiológica más frecuente del carcinoma in situ de mama.

Sin embargo, con respecto a la tasa de detección de carcinomas global el incremento no resultó significativo.

En lo tocante al **intervencionismo** nuestro análisis detectó un incremento significativo del mismo al comparar las biopsias generadas con la lectura en mamografía convencional frente a la lectura en digital más CAD (10.3% vs 17.9%; $p = 0.02$) para la población global.

Sin embargo, este incremento no se observaba cuando analizábamos los subgrupos (cribado y diagnóstica) por separado aunque en el grupo de mamografía diagnóstica estuvo muy próximo a la significación ($p = 0.06$; Tabla 11).

Esto podría estar explicado en parte, por el hecho de la no homogeneidad de la muestra para el grupo de mamografía diagnóstica, en el grupo de lectura con mamografía digital más CAD, ya que este tenía muchos más casos.

Otra explicación es que en nuestro protocolo, todos los hallazgos BI-RADS 3 que se diagnostican en los cánceres de mama deben de tener una biopsia percutánea acompañante para una correcta estadificación ya que, la posibilidad de multifocalidad es muy alta y cambia la cirugía.

Esto inevitablemente lleva a que, la presencia de una marca de CAD (falsos positivos) en un hallazgo en la mamografía diagnóstica de un cáncer de mama, tenga un mayor peso para el radiólogo y le lleve a biopsiar hallazgos que en otras circunstancias no biopsiaría.

De nuevo de aquí se desprende que, la experiencia del radiólogo es vital para el correcto manejo de los casos y evitar biopsias innecesarias por las marcas que son falsos positivos

Por último señalar, que la mejor detección de microcalcificaciones por parte de los algoritmos del CAD y su elevada asociación a carcinomas in situ, induce también claramente una mayor tasa de intervencionismo.

Cabe destacar, que a pesar del incremento del intervencionismo, el valor **predictivo positivo** de la biopsia no sufrió cambios estadísticamente significativos entre las tres técnicas de lectura. Por tanto desde nuestro punto de vista el incremento del intervencionismo fue aceptable.

Son necesarios más estudios de Coste-efectivos [18] para analizar el coste del incremento de las rellamadas y de las biopsias a cambio de una detección más precoz y por tanto una disminución de los costes del tratamiento de esta enfermedad.

Otro aspecto importante a tocar es el **tema de costes**.

Cabe destacar que numerosos hospitales prefirieron esperar a que madurase la radiografía digital y, en su lugar, compraron equipos CRM de gran rendimiento. Sin embargo, tras los resultados del estudio DMIST y OSLO II acerca de la potencial mejora en la detección de cáncer de mama gracias a la tecnología digital especialmente en mama densa (mujeres jóvenes) esta situación cambió en nuestro país y el proceso de digitalización parece imparable. Cabe destacar que, si bien el campo de la imagen en medicina cuenta con más de un siglo de historia, la digitalización claramente ha revolucionado la medicina en general y la medicina diagnóstica en particular.

Sin embargo, no ocurre lo mismo en lo que respecta a la estandarización de los procedimientos y a la rigurosa valoración de la eficacia clínica, y menos aún, en la medición del beneficio para la sociedad de tales innovaciones.

Podemos definir tres áreas donde cabe la posibilidad de avanzar: *rendimiento diagnóstico* (exactitud entre alternativas o modalidades); *relevancia clínica* (nivel de mejora diagnóstica y de eficiencia tecnológica); y *generalización* (validez externa difícil de valorar por la casi total imposibilidad de llevar a cabo estudios prospectivos ciegos en términos de coste, complejidad y otras consideraciones clínicas).

El cambio tecnológico modifica el concepto y alcance de la atención sanitaria, el propio concepto de la salud y de la enfermedad, los estilos de práctica clínica, la cualificación del capital humano, el gasto sanitario, la cobertura aseguradora, el bienestar social de las poblaciones, la equidad de los servicios de salud, su convergencia y la propia organización de la atención sanitaria.

Las tecnologías de diagnóstico por imagen tienen mayor impacto organizativo que clínico. Su ritmo de difusión ha sido muy acelerado en las últimas décadas con una distribución de dotaciones desigual entre regiones.

Se sabe poco de la relación coste-efectividad de muchas de estas innovaciones en las etapas de adopción y difusión temprana. El énfasis en las evaluaciones debe situarse en la estimación de la productividad marginal más que en su impacto sobre el gasto.

Uno de los objetivos de este análisis es precisamente tanto ayudar a la decisión institucional (agencias de evaluación que informan de la incorporación al mercado de la nueva tecnología) como a la decisión profesional (médicos radiólogos y directores de los centros sanitarios que han de conocer de forma aséptica las bondades de la nueva máquina); el segundo objetivo tiene que ver con la mejora de la práctica clínica y de la calidad de los servicios prestados con el uso de la tecnología en cuestión.

El proceso de evaluación de tecnologías sanitarias se guía por el principio de sustentación en las pruebas científicas.

La seguridad y la exactitud son los elementos cruciales; además de la colaboración con los profesionales implicados, fundamentalmente radiólogos; la consecución de información relevante en tiempo sobre el rendimiento, eficacia, pertinencia y aplicabilidad de los informes generados por las agencias de evaluación de tecnologías; y, por último, un acercamiento global

que incluya aspectos técnicos, clínicos, económicos, éticos y organizativos.

En las tecnologías de la imagen los aspectos organizativos y de cambio de pautas de trabajo se nos antojan especialmente importantes. Existen cuatro niveles de evaluación para las tecnologías de diagnóstico por imagen:

1. Rendimiento diagnóstico: donde el cálculo de la sensibilidad, la especificidad y el ROC son claves.
2. Eficacia diagnóstica: así como el impacto sobre el diagnóstico para el médico con la estimación de probabilidades diagnósticas antes y después de la imagen.
3. Impacto sobre la estrategia terapéutica: con la valoración de la decisión antes y después.
4. Beneficio para el paciente.

Asimismo, los límites de la evaluación de las tecnologías de diagnóstico por imagen pueden ser:

- 1. Relacionadas con el sistema sanitario:** las decisiones de adopción de tecnologías a nivel micro (servicio de hospital) son las

que mueven las de Nivel macro (política sanitaria) ya que son estas primeras las que crean la demanda social y la necesidad profesional por imperativo tecnológico.

Por otra parte conviene señalar el cambio fundamental registrado en el rol de la mamografía como una herramienta de salud pública en las campañas de cribado

2. Específicas del campo de la imagen: la naturaleza dinámica del desarrollo tecnológico de la mamografía digital limita en el momento actual la capacidad para contrastar las relaciones de eficiencia diagnóstica y eficiencia operativa con respecto a la mamografía convencional.

Existen numerosos factores variables por el lado de los proveedores como son la configuración funcional, la arquitectura de integración con el resto de modalidades diagnósticas y los continuos refinamientos de *hardware* y *software* de los equipos.

Otras variables importantes se refieren al efecto centro (organización, población, variabilidad de los protocolos, dependencia patrimonial y orientación de la actividad) y el efecto operador (competencia de los actores, experiencia, aprendizaje).

3. **Abordaje multidimensional de la evaluación.** El clima actual de responsabilidad fiscal y justificación del coste sanitario provoca una necesaria evaluación desde diversos aspectos de la mamografía digital. Su implementación supone una operación intensiva de capital y rediseño del esquema asistencial.

En mayor medida que con otras modalidades de imagen diagnóstica es muy importante la influencia de actores sociales como proveedores, pacientes y estamentos sociales y políticos.

En el estado actual de inicio de la difusión de la mamografía digital, las organizaciones sanitarias deberán tomar decisiones sobre el desarrollo de esta tecnología según sus expectativas clínicas, posicionamientos estratégicos y recursos disponibles.

En lo tocante al tema de costes del CAD según los datos de 2009 de Medicare, las aseguradoras suelen pagar alrededor de 12 dólares por la utilización del CAD, además de los costes de la mamografía (alrededor de 81 dólares por mamografía y 130 dólares por mamografía digital) lo que representa un coste adicional del 9 al 15% por el uso del CAD (80).

Aunque se necesitan más estudios coste-efectivos los autores señalan que el CAD debe de usarse en **unidades con volumen de**

**actividad alto o medio (de 20 a 40000 mujeres año de lectura)
la lectura con CAD reduce los costes frente a DR**

En unidades de bajo volumen la lectura con CAD supone un coste adicional en el estudio de 408 euros por cada 1000 mujeres.

En dichas unidades deben trabajar radiólogos expertos ya que en caso contrario, la presencia de los falsos positivos nos lleva a un incremento de recitaciones y biopsias y una disminución de la especificidad.

Otro factor que influye en el coste final es el número de estaciones de trabajo con licencia para lectura y uso de CAD así como la conectividad entre las mismas.

También resulta un problema las posibles implicaciones medico-legales del CAD, no obstante, numerosos autores americanos creen que dada su escasa especificidad el valor pericial como prueba es bastante pequeño.

7. CONCLUSIONES

Como conclusiones principales señalar que la adquisición de las nuevas tecnologías (pasando de lectura convencional a digital y posterior uso de CAD) en nuestra Unidad, implicó un **aumento de la tasa de detección** del cáncer de mama que **no fue estadísticamente significativo** pero que estuvo **próximo a la significación**. Este resultado es concordante a lo encontrado en la literatura.

No existió tampoco **asociación significativa** entre las tres técnicas de lectura y la distinta visualización de los **hallazgos radiológicos**, pero en el caso de las **microcalcificaciones**, el uso de CAD aumentó su detección con valores próximos a la significación.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto, hubo una asociación **significativa entre la detección de carcinomas in situ y la adquisición de la técnica de lectura digital más CAD** (frente a la convencional y digital) en el subgrupo de las mamografías procedentes de la población de cribado.

La disminución del tamaño tumoral fue **significativo** con la adquisición de la **lectura digital más CAD** lo que implica una detección más precoz del cáncer de mama.

En lo tocante al **intervencionismo**, este **augmentó** significativamente con el uso de lectura de mamografía digital más CAD (debido a la alta tasa de detección de microcalcificaciones en los algoritmos matemáticos del CAD). No obstante, el **valor predictivo positivo** de la biopsia no varió de manera significativa.

8. **BIBLIOGRAFÍA**

1. JE Tyczynski, F Bray, and DM Parkin. Breast cancer in Europe. European Network of Cancer Registries (ENCR), International Agency for Research on Cancer (IARC), December 2002. Vol. 2.
2. J van der Hoeven, N Krak, O Hoekstra, E Comans, R Boom, D van Geldere, S Meijer, E van der Wall, J Buter, H Pinedo, G Teule, and A Lammertsma. 18 f-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 22(7):1253-1259, 2004.
3. DB Kopans. *Breast Imaging*. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 2nd edition, 1998.
4. Kopans, S Feig, and E Sickles. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review (letter). *Cancer*, 77:208-209, 1996.
5. A Evans, S Pinder, R Wilson, M Sibbering, D Poller, C Elston, and I Ellis. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between aphic mammographic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*, 162:1307-1311, 1994.
6. L Tabar, A Gad, L Holmberg, and U Ljungquist. Significant reduction in advanced breast cancer, results of the seven

- years of mammography screening in Kopparberg, Sweden. *Diagn Imag Clin Med*, 54:158.164, 1985.
7. SA Feig. Screening mammography controversies: Resolved, partly resolved, and unresolved. *Breast J*, 11:S3.S6, 2005. Suppl 1.150.
 8. FE Alexander, TJ Anderson, HK Brown, AP Forrest, W Hepburn, AE Kirkpatrick, BB Muir, RJ Prescott, and A Smith. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet*, 353(9168):1903.1908, 1999.
 9. S Shapiro, MD Strax, and L Venet. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA*, 215:1777.1785, 1971.
 10. L Tabar, B Vitak, H Chen, S Duffy, MYen, C Chiang, U Krusemo, T Tot, and R Smith. The Swedish two-county trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am*, 38(4):625.651, 2000.
 11. Andersson, K Aspegren, L Janzon, T Landberg, K Lindholm, F Linell, O Ljungberg, J Ranstam, and B Sigfusson. Mammographic screening and mortality from breast cancer:

- the Malmö mammographic screening trial. *BMJ*, 297(6654):943.948, 1988.
12. N Bjurstam, L Björnelid, JWarwick, E Sala, SWDuffy, L Nyström, NWalker,E Cahlin, O Eriksson, LO Hafström, H Lingaas, J Mattsson, S Persson,CM Rudenstam, H Salander, J Säve-Söderbergh, and TWahlin. The Gothenburg breast screening trial. *Cancer*, 97(10):2387.2396, 2003.
 13. J Frisell, E Lidbrink, L Hellstrom, and LE Rutqvist. Followup after 11 years. update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat*, 45(3):263.270, 1997.
 14. RE Hendrick, RA Smith, JH 3rd Rutledge, and CR Smart. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 22:87.92, 1997
 15. P Boyle. Mammographic breast cancer screening: after the dust has settled. *The Breast*, 12:351.356, 2003.
 16. International Agency for Cancer Research Working Group. Mammography screening. *Technical report, IARC, IARC Press*, 2002

17. L Tabar, B Vitak, H Chen, MYen, S Duffy, and R Smith. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer*, 91:1724-31, 2001.
18. J Botha, F Bray, R Sankil, and D Parkin. Breast incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer*, 39:1718-1729, 2003.
19. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. *La situación del cáncer en España*. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005. ISBN: 84-7670-673-1.
20. Sickles E. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3184 consecutive cases. *Radiology*.1991;179:463-8.
21. Burrell HC, Pinder SE, Wilson AR, Evans AJ, yYeoma LJ, Elston CW, et al. The positive predictive value of mammographic signs: a review of 425 nonpalpable lesions. *Clin Radiol*. 1996;51:277-81.

22. Pisano ED, Yaffe MJ, Hemminger BM, Hendrick RE, Niklason LT, Maidment AD, et al. Current status of full-field digital mammography. *Acad of Radiol*.2000;7:266-80.
23. Pisano ED, Parham CA. Digital mammography, sestamibi breast scintigraphy, and positron emission tomography breast imaging. *Radiol Clin North Am*.2000;38:861-9.
24. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening (2007)European Comision.Luxembourg, 4^a ed.
25. Fischer U, Baum F, Obenauer S, Funke M, Hermann KP, Grabbe E. Digital full field mammography: comparison between radiographic direct magnification and digital monitor zooming. *Radiology*2002; 42:261-4.
26. Fischer U, Baum F, Obenauer S, Funke M,Luftner-Nagel S. Comparative study in patients with microcalcifications: full-field mammography vs creen-film mammography. *Eur Radiol*.2002;12:2679-83.
27. ML Giger, N Karssemeijer, and SG Armato, Guest Editorial Computer-Aided Diagnosis in Medical Imaging, *IEEE Trans Med Imaging*, 20, 12 (2001).

28. Lewin JM, Hendrick RE, Dorsi CJ, Isaacs PK, Moss LJ, Karellas A, et al. Comparison of full-field mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4945 paired examinations. *Radiology*. 2001;218:873-80.
29. Lewin JM, Hendrick RE, Dorsi CJ, Isaacs PK, Moss LJ, Karellas A, et al. Clinical comparison of full-field mammography with screen-film mammography for cancer detection. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:671-7
30. Lewin JM, Isaacs PK. Full-field mammography one year clinical audit. En : Scientific program and abstracts of the Radiological Society of North America 86th Scientific Assembly and annual Meeting; november 25-30,2001;Chicago IL. Abstrac 253.
31. Skaane P., Young K, Skjennald A. Population-based mammographic screening: comparison of full-field mammography with screen-film mammography with soft-copy reading Oslo I study. *Radiology* 2003; 229:877-84.
32. Skaane P., Young K, Egge ES. Mammographic screening: comparison of screen-film mammography with full-field digital mammography using soft-copy reading. En: Scientific program and abstracts of the Radiological Society of North

- America 86th Scientific Assembly and annual Meeting; november 25-30,2001;Chicago IL. Abstrac 254.
33. Skaane P, Skjennald A. Interobserver variation in full-field digital mammography using soft-copy reading. En: Scientific program and abstracts of the Radiological Society of North America 86th Scientific Assembly and annual Meeting; november 25-30,2001;Chicago IL. Abstrac 255.
34. Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: rabdomized in a population –based screening program .The Oslo II Study. *Radiology* 2004;232:197-204.
35. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A, et al. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in populationbased screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology* 2007; 244:708–718
36. Hendrick RE, Pisano ED, Yaffe MJ, Berns EA, Moran K, et al. Comparision of compresion forces, compressed breast Thickness, doses, and extra views in American College of Radiology Imaging Network(ACRIN) Digital mammographic imaging Screening Trial (DMIST).IWDM`04.Durham 2004.

37. Fischer U, Baum F, Obenauer S, Funke M, Luftner-Nagel S. full-field digital mammography vs screen-film mammography in patients with microcalcifications. Comparison of detection and characterization. En: Scientific program and abstracts of the Radiological Society of North America 86th Scientific Assembly and Annual Meeting; november 26- december 1, 2000; Chicago IL. Abstract 10.
38. A Venta LA, Hendrick RE, Adler YT, De Leon P, Mengomi PM, et al. Rates and causes of disagreement in interpretation of full-field digital mammography and screen-film mammography in diagnostic setting. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176:1241-8.
39. Hendrick RE, Lewin JM, D'Orsi CL. Non-inferiority study of FFDM in an enriched diagnostic cohort: comparison with screen-film mammography in 625 women. En: Yaffe, editor. IWDM 2000, 5th International Workshop of Digital Mammography Proceedings of the Workshop. June 11-14, 2000, Toronto, Canada, Medical Physics, Madison Wisconsin, 475-81.
40. Uchiyama N, Tajima H, Machida I, Hayashi H, Murakami R. Clinical evaluation of full-field digital mammography and comparison with screen-film mammography by hard copy images. En: Scientific program and abstracts of the

- Radiological Society of North America 87th Scientific Assembly and Annual Meeting; november 25-30, 2001; Chicago IL. Abstrac 388.
41. Juni P, Witschi A, Bloch R, egger M, Mattias MD. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA*. 1999;282:1054-60.
 42. Cole E, Pisano ED, Brown M, Kuzmiak C, Braeuning P, Kim HH, et al. Diagnostic accuracy of Fisher Seno-scan digital mammography in a diagnostic mammography population. *Acad Radiol*. 2004;11:879-86.
 43. Ciatto S, Brancato B, Rosselli Del Turco M, Risso G, Catarzi S, Morrone D, Bricolo D, and Zappa M: Comparison of standard reading and computer aided diagnosis (CAD) on a proficiency test of screening mammography. *Radiol Med (Torino)* 106: 59-65, 2003.
 44. Karssemeijer N, Otten JDM, Verbeek ALM, Groenewoud JH, de Koning HJ, Hendriks J, and Holland R: Computer-aided detection versus independent double reading of masses on mammograms. *Radiology* 227: 192-200, 2003.

45. Gilbert FJ, Astley SM, McGee MA, Gillan MG, Boggis CR, Griffiths PM, and Duffy SW: Single reading with computer-aided detection and double reading of screening mammograms in the United Kingdom National Breast Screening Program. *Radiology* 241: 47-53, 2006.
46. Destounis SV, DiNitto P, Logan-Young W, Bonaccio E, Zuley ML, and Willison KM: Can computer-aided detection with double reading of screening mammograms help decrease the false-negative rate? Initial experience. *Radiology* 232: 578-584, 2004.
47. Ikeda DM, Birdwell RL, O'Shaughnessy KF, Sickles EA, and Brenner RJ: Computer-aided detection output on 172 subtle findings on normal mammograms previously obtained in women with breast cancer detected at follow-up screening mammography. *Radiology* 230: 811-9, 2004.
48. Taylor P, and Given-Wilson RM: Evaluation of computer-aided detection (CAD) devices. *Br J Radiol* 78 Spec No 1: S26-30, 2005.
49. Ciatto S, Ambrogetti D, Collini G, Cruciani A, Ercolini E, Risso G, and Rosselli Del Turco M: Computer-aided

- detection (CAD) of cancers detected on double reading by one reader only. *Breast* 15: 528-32, 2006.
50. Skaane P, Kshirsagar A, Stapleton S, Young K, and Castellino RA: Effect of computer-aided detection on independent double reading of paired screen-film and full-field digital screening mammograms. *AJR Am J Roentgenol* 188: 377-84, 2007.
 51. Yang DK, Moon WK, Cho N, et al. Computer-Aided Detection System Applied to Full-Field Digital Mammograms. *Radiology* 2007;241:104-11.
 52. Kim SJ, Moon WK, Cho N, Cha JH, Kim SM, Im JG. Sensitivity and Reproducibility in Serial Examinations. *Radiology* 2008;246:71-80.
 53. Freer TW, Ulissey MJ. Screening Mammography with CAD: Prospective Study of 12.860 Patients in a Community Breast Center. *Radiology*. 2001;220:781-786.
 54. Gur D, Sumkin JH, Rockette HE, et al. Changes in breast cancer detection and mammography recall rates after the introduction of a computer-Aided detection system. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96:185-190.

55. Feig SA, Sickles EA, Evans WP, Linver MN. Re: Changes in breast cancer detection and mammography recall rates after the introduction of a computer- aided detection system. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1260-1261; author reply 1261.
56. Helvie MA, Hadjiiski L, Makariou E, et al. Sensitivity of noncommercial computer-aided detection system for mammographic breast cancer detection. *Radiology* 2004; 231:208-214.
57. Birdwell RL, Bandodkar P, Ikeda DM. Computer-aided detection with screening mammography in a university hospital setting. *Radiology* 2005; 236:451-457.
58. Cupples TE, Cunningham JE, Reynolds JC. Impact of computer-aided detection in a regional screening mammography program. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:944-950.
59. Khoo LA, Taylor P, Given-Wilson RM. Computer-aided detection in the United Kingdom National Breast Screening Programme: prospective study. *Radiology* 2005; 237:444-449.

60. Dean JC, Ilvento CC. Improved cancer detection using computer-aided detection with diagnostic and screening mammography: prospective study of 104 cancers. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187:20-28.
61. Ko JM, Nicholas MJ, Mendel JB, Slanetz PJ. Prospective Assessment of Computer-Aided Detection in Interpretation of Screening Mammography. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 187:1483-1491.
62. Morton MJ, Whaley DH, Brandt KR, Amrami KK. Screening mammograms: interpretation with computer-aided detection--prospective evaluation. *Radiology* 2006; 239:375-383.
63. Fenton JJ, Taplin SH, Carney PA, et al. Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. *N Engl J Med* 2007; 356:1399-1409.
64. Bracato B, Houssami N, Francesca D, Bianchi B, Risso G, Catarzi S, et al. Does CAD contribute to the performance of digital mammography in a self-referred population? *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Oct 16.

65. Georgian-Smith D, Moore RH, Halpern E, Yeh ED, Kopans DB, et al. Blinded Comparison of Computer-Aided Detection with Human Second Reading in Screening Mammography. *AJR*. 2007;189, Nov.
66. Per Skaane, Ashwini Kshirsagar, Solveig Hofvind, Gunnar Jahr, Ronald A Castellino . Mammography screening using independent double reading with consensus: is there a potencial benefit for computer-aided detection?*Act Radiol* 2012:123
67. Nico Karssemeijer, PhD, Adriana M. Bluekens, MD, David Beijerinck, MD,Jan J. Deurenberg. Breast Cancer Screening Results 5 Years after Introduction of Digital Mammography in a Population-based Screening Program. *Radiology* 2009;253:353-358
68. Gromet M. Comparison of Computer-Aided Detection to Double Reading of Screening Mammograms: Review of 231,221 Mammograms. *AJR* 2008;190:854-859.
69. Taylor P, Potts W. Computer aids and human second reading as interventions in screening mammography: Two systematic reviews to compare effects on cancer detection and recall rate. *Eur J Cancer* 2008;44:798-807.

70. Noble M, Bruening W et al. Computer-aided detection mammography for breast cancer screening: systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet Nov 2008.
71. Ho WT, Lam PW. Clinical performance of computer-aided detection in digital mammography. Clin Radiol 2003;58:133-136.
72. Malich A, Fischer D, Hansch A, et al. Influence of mammographical density (according to ACR-criteria) on tumour detection using computer-assisted detection (CAD) systems. J Digit Imagin 2005, 16; Epub ahead of print (PMID:15827823).
73. Brem RF, Hoffmeister JW, Rapelyea JA et al. Impact of breast density on computer-aided detection for breast cancer. AJR 2005; 184:439-444.
74. Yaffe M. et al. Performance of CAD for pre-screening with digital mammography. RSNA, 2005.
75. Fenton JJ, Abraham L, Taplin SH, Geller BM, Carney PA, D'Orsi C, Elmore JG, Effectiveness of computer-aided

- detection in community mammography practice. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Aug 3;103(15):1152-61.
76. Perneger T. What's wrong with Bonferroni adjustments? *BMJ* 1998; 16:1236–1238.
77. KE Dee and EA Sickles. Medical audit of diagnostic mammography examinations: Comparison with screening outcomes obtained concurrently. *AJR Am J Roentgenol*, 176:729.733, 2001.
78. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Official Journal of the European Union*, 16-12 2003. L327/34.
79. Carney P, Miglioretti D, Yankaska B, Rosemberg R. Individual and combined effects of age, breast density and hormone replacement therapy use on accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003; 138:168-175.
80. Karen K. Lindfors, MD. Computer-aided Detection of Breast Cancer: A Cost-effectiveness Study. *Radiology: Volume 239: Number 3—June 2006*

81. Cardeñosa, G. Breast Calcifications in Breast Imaging: RSNA Categorical Course in Diagnostic Radiology 2005; pp 31–41.
82. D'Orsi C, Bassett LW, Berg WA, Bohm-Velez M, Evans WP III, Farria DM, Lee C, Mendelson E, Goldstein S, Expert Panel on Women's Imaging. Breast microcalcifications. (online publication). Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2005. 12 p.
83. Jennifer A. Harvey, Brandi T. Nicholson, Michael A. Cohen. Finding Early Invasive Breast Cancers: A Practical Approach. Radiology 2008; 248 (1):61-76.
84. Brenner, RJ; Jackman, RJ; Parker, SH; et al. Percutaneous Core Needle Biopsy of Radial Scars of the Breast: When is Excision Necessary?. AJR 2002.; 179: 1179-1184.
85. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med July 2000, July Vol 124:966-978
86. Tavasoli FA. General considerations. In: Tavbasoli FA (ed). Pathology of the breast, Norwalk, Appleton & Lange 1992, 2: 25-62.

87. Devi KR, Kuruvila S, Musa MM. Pathological prognostic factors in breast carcinoma. Saudi Med J 2000 Apr; 21(4): 372-375.
88. Andersen J, Thorpe SM, King WJ, Rose C; Christensen I, Rasmussen BB, Poulsen HS. The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid-binding assays . Eur J Cancer 1990, 26: 442-449.
89. Hilf R, Feldstein ML, Savlov ED, Gibson SL, Seneca B. The lack of relationship between estrogen receptor status and response to to chemotherapy. Cancer 1980, 46: 2797-2800.
90. Wittliff JL. Steroid hormone receptors in breast cancer. Cancer 1984, 53: 630-643.
91. Pinto AE, Andre S, Pereira T, Nobrega S, Soares J. C-erB-2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of strogen receptor positive (ER +) breast cancer patients with poor prognosis. Ann Oncol 2001 Apr; 12(4): 525-533.
92. Bracko M, Us-Krasovec M, Cufer T, Lamovec J, Zidar A, Goehde W. Prognostic significance of DNA ploidy determined

- by high-resolution flow cytometry in breast carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 2001 Feb; 23(1): 56-66.
93. Taylor CR, Cote RJ. Immunomicroscopy: A diagnostic tool for the surgical pathologist. Philadelphia, WB Saunders Company, 2nd ed., 1994.
94. González-Vela MC, Garijo MF, Fernández F, Val-Bernal JF. MIB1 proliferation index in breast infiltrating carcinoma comparison with other proliferative markers and association with new biological prognostic factors. *Histol Histopathol* 2001 Apr; 16(2): 399-406.
95. Slamon D, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987, 235: 177-182
- .
96. Korkolis D, Ardavanis A, Yotis J, Kyroudi A, Gorgolis V, Kittas C. HER-2/neu overexpression in breast cancer: an immunohistochemical study including correlations with clinicopathologic parameters, p53 oncoprotein and cathepsin D. *Anticancer Res* 2001 May; 21 (3C): 2207-2212.

97. Sutterlin MW, Haller A, Gassel AM, Peters K, Caffier H, Dietl J. The correlation on c-erbB-2 oncoprotein and established prognostic factors in human breast cancer. *Anticancer Res* 2000 Nov; 20 (6D): 5083-5088.
98. Bermont L, Algros MP, Baron MH, Adessi GL. Relevance of p185HER-2/neu oncoprotein quantification in human primary breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2000 Sep; 63(2): 163-169.
99. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, Ramos L, Peng H, Seshadri R, Slamon DJ. Assessment of methods for tissue based detection of the Her-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3651-3664.
100. Ceccarelli C, Santini D, Chieco P, Lanciotti C, Taffurelli MG, Marrano D. Quantitative p21 (waf-1) / p53 immunohistochemical analysis defines groups of primary invasive breast carcinomas with different prognostic indicators. *Int J Cancer* 2001 Mar 20; 95(2): 128-134.
101. Maass N, Hojo T, Rosel F, Ikeda T, Jonat W, Nagasaki K. Down regulation of the tumor suppressor gene maspin in

- breast carcinoma is associated with a higher risk of distant metastasis. *Clin Biochem* 2001 Jun; 34(4): 303-307.
102. Miki Y, Swensen J, Shattuk-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tautigiam S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. *Science* 1994, 266: 66-71.
 103. Zuang Z, Merino MJ, Chuaqui R, Liotta L, Emmert-Buck MR. Identical allelic loss on Chromosome 11q13 in microdissected in situ and invasive human breast cancer. *Cancer Res.* 1995, 55: 467-471.
 104. Laforga JB, Aranda FI. Angiogenic Index: A new method for assessing microvascularity in breast carcinoma with possible prognostic implications. *Breast J* 2000 Mar; 6(2): 103-107.
 105. Kim HK, Park IA, Heo DS, Choe KJ, Bang YJ, Kim NK. Cyclin overexpression as an independent risk factor of visceral relapse in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001 Aug; 27(5): 464-471.
 106. Xu Y, Kimura N, Yoshida R, Lin H, Yoshinaga K. Immunohistochemical study of Muc1, Muc2 and human gastric mucin in breast carcinoma: Relationship with prognostic factors. *Oncol Rep* 2001 Sep; 8 (5): 1177-1182.

107. Kymionis GD, Dimitrakakis CE, Konstadoulakis MM, Arzimanoglou I, Leandros E, Chalkiadakis G, Keramopoulos a, Michalalas S. Can expression of apoptosis genes, bcl-2 and bax, predict survival and responsiveness to chemotherapy in node negative breast cancer patients?. *J Surg Res* 2001 Aug; 99(2): 161-168.
108. Suzuki M, Oshida M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, Nakajima N. Quantitative morphometric analysis of fine needle aspirates of breast carcinoma. *Breast Cancer* 2001; 8(2): 138-145.
109. Villar E, Redondo M, Rodrigo I, García J, Avila E, Matilla A. Bcl-2 Expression and apoptosis in primary and metastatic breast carcinomas. *Tumour Biol* 2001 May; 22(3): 137-145.
110. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, et al.: Discrepancies between meta- analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *New England Journal of Medicine* 337(8): 536-542, 1997.
111. Bailar JC: The promise and problems of meta-analysis. *New England Journal of Medicine* 337(8): 559-561, 1997.

112. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al.: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *Journal of Clinical Oncology* 16(2): 441-452, 1998.
113. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al.: Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 355(9203): 528-533, 2000.
114. Hughes L, Wang M, Page D, et al. Five year results of intergroup study E5194: local excision alone (without radiation treatment) for selected patients with ductal carcinoma in situ (DCIS). San Antonio Breast Cancer Symposium 2006, Abstr 29.
115. Chan KC, Knox WF, Sinha G, et al.: Extent of excision margin width required in breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 91(1): 9-16, 2001.
116. MacDonald HR, Silverstein MJ, MSbry H et al. Local control in ductal in situ carcinoma treated by excision alone:

- incremental benefit of larger margin. *AM J Surg* 2005; 190:521-525.
117. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al.: Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 353(9169): 1993-2000, 1999.
118. Julian TB, Land SR, Fourchotte V, et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol.* 2007;14(8):2202–2208.
119. Shapiro-Wright HM, Julian TB. Sentinel lymph node biopsy and management of the axilla in ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41:145-149.
120. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg.* 2005;200(4):516–526.
121. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast

- procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3): 272–277
122. Murphy CD, Jones JL, Javid SH, et al. Do sentinel node micrometastases predict recurrence risk in ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Am J Surg*. 2008;196(4):566–568.
123. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, et al. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Pathol*. 2000; 113(2):259–265.
124. Bleiweiss IJ, Nagi CS, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2013–2018.
125. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3657–3663.
126. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al.: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or

- without irradiation in the treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 333(22): 1456-1461, 1995
127. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al.: Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 11: 19-25, 1992.
128. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al.: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *New England Journal of Medicine* 332(14): 907-911, 1995.
129. Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, et al.: Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 23(5): 941-947, 1992.
130. Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, et al.: The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 21(2): 279-287, 1991.

131. Holland R, Connolly JL, Gelman RS, et al.: The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *Journal of Clinical Oncology* 8(1): 113-118, 1990.
132. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, et al. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 222 (4): 549-559; 1995.
133. Solin LJ, Schultz DJ, Fowble BL: Ten-year results of the treatment of early-stage breast carcinoma in elderly women using breast-conserving surgery and definitive breast irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 33(1): 45-51, 1995.
134. Barth RJ, Danforth DN, Venzon DJ, et al.: Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Archives of Surgery* 126(5): 574-577, 1991.
135. Kern KA: Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *Journal of the American College of Surgeons* 189(6): 539-545, 1999.

136. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, et al.: Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. *American Journal of Surgery* 176(6): 532-537, 1998.
137. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 276(22): 1818-1822, 1996.
138. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al.: The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *New England Journal of Medicine* 339(14): 941-946, 1998.
139. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al.: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *Journal of the National Cancer Institute* 91(4): 368-373, 1999.
140. Breslin TM, Cohen L, Sahin A et al. Sentinel Lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 18: 2480-2486; 2000.
141. Feller WF, Holt R, Spear S, et al.: Modified radical mastectomy with immediate breast reconstruction. *American Surgeon* 52(3): 129-133, 1986.

142. Kuske RR, Schuster R, Klein E, et al.: Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 21(2): 339-346, 1991.
143. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, et al.: Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 35(4): 646-659, 1996.
144. Retch A, Come SE, Craig Henderson I et al. The Sequencing of Chemotherapy and Radiation Therapy after Conservative Surgery for Early-Stage Breast Cancer. *N England Journal of Medicine* 334: 1356-1361, 1996.
145. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 337(14): 949-955, 1997.
146. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353(9165): 1641-1648, 1999.

147. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *New England Journal of Medicine* 337(14): 956-962, 1997.
148. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355(9217): 1757-1770, 2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10832826>
149. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al.: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 18(6): 1220-1229, 2000. EN : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715291>
150. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 17;366(9503):2087-106. En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360786>
151. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c

- randomized trials. *Radiother Oncol.* 2007 Mar;82(3):247-53.
Epub 2007 Feb 15. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306393>
152. Abram Recht, Stephen B. Edge, Lawrence J. et al.
Postmastectomy Radiotherapy: Guidelines of the American
Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19: 1539-1569;
2001. En <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230499>
153. T. J. Whelan, I. Olivetto, I. Ackerman, et al. NCIC-CTG
MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in
early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 No 18_suppl (June
20 Supplement), 2011: LBA1003. Disponible
[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/18_suppl/
LBA1003](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/18_suppl/LBA1003)
154. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, et al.: Mortality from
myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast
cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End-Results
cancer registries. *Journal of Clinical Oncology* 16(8): 2625-
2631, 1998.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704712>
155. Rutqvist LE, Johansson H: Mortality by laterality of the
primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the

- Swedish Cancer Registry. *British Journal of Cancer* 61(6): 866-868, 1990.
156. Hojris I, Overgaard M, et al., on behalf of the Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group: Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 354(9188): 1425-1430, 1999.
157. Nixon AJ, Manola J, Gelman R, et al.: No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *Journal of Clinical Oncology* 16(4): 1374-1379, 1998.
158. Meek AG: Breast radiotherapy and lymphedema. *Cancer* 83(12 Suppl American): 2788-2797, 1998.
159. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365(9472):1687-717; 2005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>

160. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 347(25):1999-2009; 2002
161. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351(27):2817-26; 2004
162. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol*. 26(5): 729; 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258960>
163. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):721-8.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258979>
164. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 96(7):516-23; 2004.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069113>

165. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351(9114): 1451-1467, 1998.
166. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al.: CMF versus CAF +/- tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: update of tamoxifen results. *Breast Cancer Research and Treatment* 57(1): 25, 1999.
167. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al.: Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *Journal of Clinical Oncology* 19(4): 931-942, 2001.
168. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al.: Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 93(9): 684-690, 2001.
169. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP: Scottish Adjuvant Tamoxifen Trial: a randomized study updated to 15 years. *Journal of the National Cancer Institute* 93(6): 456-462, 2001.

170. Picó C, Martín M, Jara C et al. Epirubicin-cyclophosphamide (EC) plus tamoxifen (T) administered concurrent (Con) versus sequential (Sec): randomized phase III trial on postmenopausal node-positive breast cancer patients. GEICAM 9401. ASCO 2002, Res nº 144.
171. Kathy S Albain, Stephanie J Green, Peter M Ravdin et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). ASCO 2002, resumen nº 143.
172. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast* 2009; 18 suppl 3: S122-130. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914530>
173. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, Sainsbury R. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *LHRH-agonists in Early Breast Cancer*

- Overview group. Lancet. 2007 May 19;369 (9574):1711-23.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512856>
174. Ejlersen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Bengtsson NO, Bergh J, Cold S, Edlund P, Ewertz M, de Graaf PW, Kamby C, Nielsen DL. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Nov 1;24(31):4956-62. Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075113>
175. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F et al.: Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a metaanalysis of four randomized trials. J Clin Oncol 19: 343-353. 2001.
176. Davidson N, O'Neill A, Vukov A, et al.: Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node (+), receptor (+) breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group phase III intergroup trial (E5188, INT-0101). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 18: 249A, 67a, 1999.

177. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD004562. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821328>
178. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group*. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512856>
179. Eisen A, Messersmith H, Franek J, et al: Adjuvant ovarian ablation in treatment of premenopausal women with early stage invasive breast cancer. Disponible en: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId>
180. Jennifer J. Griggs, Mark R. Somerfield, et al. American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *JCO* October 10, 2011 vol. 29 no. 29 3939-3942. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2011.36.4950>

181. Forbes JF, Cuzick J, et al. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group,,: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9:45-53, 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083636>
182. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. [A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer.](#) *N Engl J Med.* 2005 Dec 29;353(26):2747-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382061>
183. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. [A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer.](#) *N Engl J Med.* 2004 Mar 11;350(11):1081-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014181>
184. Matthew J. Ellis, Vera J. Suman, Jeremy Hoog, et al. Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between

- Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype—ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 29:2342-2349. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555689>
185. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polichemotherapy for early breast cancer: an overview of randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-942.
186. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al.: CMF versus CAF +/- tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: update of tamoxifen results. *Breast Cancer Research and Treatment* 57(1): 25, 1999.
187. Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P, et al.: Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 9(7): 1124-1130, 1991.

188. Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M.: Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol.* 9(12):2134-40, 1991.
189. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al.: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the NSABP B-15. *J Clin Oncol* 8(9): 1483-1496, 1990.
190. Levine MN, Bramwell VH, et al. for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 16(8): 2651-2658, 1998.
191. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential

- versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15;21(8):1431-9. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668651>
192. Moebus V, Jackisch C, Lueck H-J et al. Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study. *J Clin Oncol* 28: 2874-2880; 2010. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458045>
193. Margot Burnell, Mark N. Levine, Judith-Anne W. Chapman, et al. Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 28:77-82; 2009. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901117>

194. Luisa Bonilla, Irit Ben-Aharon, Liat Vidal, Anat Gafter-Gvili, Leonard Leibovici, Salomon M. Stemmer. Dose-Dense Chemotherapy in Nonmetastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1845–1854.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098761>
195. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al: Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 295:1658-1667, 2006
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609087>
196. Dawn L. Hershman, Elizabeth Uptake and Economic Impact of First-Cycle Colony-Stimulating Factor Use During Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 30:806-812.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312106>
197. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, Moore A, Ellerton JA, Norton L, Ferree CR, et al.: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 330 (18):1253-9; 1994

198. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al.: Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 15(5): 1858-1869, 1997.
199. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, et al.: Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 17(11): 3374-3388, 1999.
200. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial *J Clin Oncol* 19(3): 602-611, 2001. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157009>
201. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al.: Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of

- patients (PTS) with node-positive primary breast cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 17: A390A, 101a, 1998.
202. Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consensus Statement 17(4): 1-35, 2000. Disponible en: http://consensus.nih.gov/cons/114/114_intro.htm.
203. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 352(22):2302-13 ; 2005.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930421>
204. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. N Engl J Med. 2010 Jun 3;362(22):2053-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20519679>
205. Joseph A. Sparano, Molin Wang, Silvana Martino, et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 358:1663-71;2008.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420499>

206. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. CALGB 9840: phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;22:Suppl:6s. abstract.
207. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 23:5542-51;2005. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110015>
208. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst. 100(11):805-14; 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505968>
209. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide:

- 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 27(8):1177-83; 2010.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204201>
210. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23; 354(8):809-20.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495393>
211. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236737>
212. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353 (16):1673-84.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>
213. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1273-83.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991949>

214. Norris B, Chia S, Cheang M et al. Poor ten years specific breast cancer survival and relapse free survival for HER2-positive T1N0 tumors [Abstract]. SABCS 2006, abstr 2031.
215. E. A. Perez, E. H. Romond, V. J. Suman, et al Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 25, No 18S (June 20 Supplement): 512; 2007. Disponible : http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/512
216. [Untch M](#), [Gelber RD](#), [Jackisch C](#), [Procter M](#), et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. Ann Oncol 19(6):1090-6; 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296421>
217. Spielmann M, Roché H, Delozier T et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS04 trial. J Clin Oncol 2009; 27: 6129-6134. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917839>

218. Stockmans G, Deraedt K, Wildiers H, Moerman P, Paridaens R. Triple-negative breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2008 Nov;20(6):614-20.
219. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
220. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer*. 2008;123:236–40.
221. Kandel MJ, Stadler Z, Masciari S, et al. Prevalence of BRCA1 mutations in triple negative breast cancer (BC). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2006;24(18 Suppl):508.
222. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basallike subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19: 264–71.
223. Minami CA, Chung DU, Chang HR. Management Options in Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2011;5 175–199

224. Choi YL, Oh E, Park S, et al. Triple-negative, basal-like, and quintuplenegative breast cancers: better prediction model for survival. *BMC Cancer* 2010; 10: 507.
225. Liedtke C, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1275-1281.
226. Gerson R, et al. Recurrence and survival rates among early breast cancer cases with triple negative immunophenotype. *Gac Med Mex* 2008; 144(1), 303-308.
227. Hugh J, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:1168-1179.
228. Burnell MJ, et al. Triple-negative receptor status and prognosis in the NCIC CTG MA. 21 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Abstr 550)
229. Jacquemeier J, et al. Identification of a basal-like subtype and comparative effect of epirubicin-based chemotherapy and

- sequential epirubicin followed by docetaxel chemotherapy in the PACS 01 breast cancer trial: 33 marker studies on tissue-microarrays (TMA). *J Clin Oncol* 2006; 24 (Abstr 509).
230. Tischkowitz M, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7:134.
231. Dent R, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429-4434.
232. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Nat Cancer Inst.* 97: 188–94. 2005;
233. Jos A. van der Hage JA, Cornelis J.H. van de Velde CJH, Julien JP et al. Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol*, 19: 4224-423; 2001.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709566>
234. B Fisher, J Bryant, n Wolmark, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast

- cancer. *JCO* 16: 2672-2685, 1998. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704717>
235. Anne F. Schott, Daniel F. Hayes. Defining the Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 30: 1747-1749; 2012.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508810>
236. G. von Minckwitz, M. Untch, J.-U. Blohmer, S. et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 30: 1796-1804; 2012.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508812>
237. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4165-74.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14559892>
238. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer:

results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2024-31.

Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308670>

239. Bear H, Tang G, Rastogy P et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. NSABP B-40 N Engl J Med. 2012 Jan 26;366(4):310-20

240. Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai, M et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Bevacizumab for HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:299-309.

241. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann et al. First results of the Neo-ALTTO trial (BIG 01-06/EGF 106903): A phase III, randomized, open-label neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab and their combination plus paclitaxel in women with HER-2 positive primary breast cancer. SABCS 2010.

242. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Preoperative Chemotherapy Plus Trastuzumab, Lapatinib, or Both in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: Results of the Randomized Phase II CHER-LOB Study. *J Clin Oncol* 30:1989-1995; 2012

243. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H et al. Neoadjuvant Pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumour and safety analysis of a randomized phase II study ('Neosphere'). SABSC 2010.
244. Chang HR, Glaspy J, Elashoff R, Kass F, Allison MD, Chung DU. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer*. 116: 4227–37; 2010.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549829>
245. Rastogi R, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 26: 778–85; 2008
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258986>
246. Chang HR, Glaspy J, Elashoff R, Kass F, Allison MD, Chung DU. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer* 116: 4227–37; 2010
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549829>

247. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;29:1145–53
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100965>
248. Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemotherapy Pharmacol.* 2008;62:667–72.
249. Frasci G, Comella P, Rinaldo M, et al. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin- paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann Oncol.* 2009;20:1185–92.
250. Colleoni M, Cole B, Viale GV, et al. Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triplenegative, node-negative breast cancer: results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2966–73.

251. Chang HR, et al. Differential Response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based Neoadjuvant treatment. [Cancer](#). 2010 Sep 15; 116(18):4227-37.
252. Roy V, et al. N0338 phase II trial of docetaxel and carboplatin administered every two weeks as induction therapy for stage II or III breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(15S, pt 1):21s. Abstract 563.
253. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;205:487–94.
254. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28:3238–47.
255. Robert NG, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, doubleblind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol*. 2009;27: abstract 1005.

256. Ryan PD, Tung NM, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant cisplatin and bevacizumab in triple-negative breast cancer (TNBC): safety and efficacy. *J Clin Oncol*. 2009;27:abstract 551. Disponible en:
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abstract_detail_view&confID=65&abstractID=34135
257. O'Shaughnessy J, Romieu G, Diéras V, et al. Meta-analysis of patients with triple-negative breast cancer from three randomized trials of first-line bevacizumab and chemotherapy treatment for metastatic breast cancer. [P6-12-03]. SABCS 2010. Disponible en:
http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_788&terms=
258. Tellez-Trevilla G, Cabrera-Galeana P, Gomez-Plata E, et al. High response rates with bevacizumab, docetaxel, and carboplatin in patients with HER2-negative advanced breast cancer: An experience of 22 case reports. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr e11538). Disponible en:
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abstract_detail_view&confID=102&abstractID=84596

259. Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M et al. Neoadjuvant Chemotherapy with or without Bevacizumab: Primary Efficacy Endpoint Analysis of the GEPARQUINTO Study (GBG 44). San Antonio Breast Cancer Symposium 2010, s4-6. Disponible en:
http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_235&terms=
260. P Pouillart, P Fumoleau, G Romieu, et al. Final Results of a Phase II Randomized, Parallel Study of Doxorubicin/Cyclophosphamide (AC) and Doxorubicin/Taxol[trade] (paclitaxel) (AT) as Neoadjuvant Treatment of Local-Regional Breast Cancer. ASCO 1999 Resumen n° 275. Disponible en:
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=17&abstractID=14530
261. Gilles Romieu, Michèle Tubiana-Hulin, Pierre Fumoleau, et al. A multicenter randomized phase II study of 4 or 6 cycles of Adriamycin/Taxol[®] (paclitaxel) as neoadjuvant treatment of breast cancer. ESMO 2002, resumen n° 118. Disponible en:
http://annonc.oxfordjournals.org/content/13/suppl_5/33.full.pdf+html?sid=c26bb48c-62f6-4d98-a2e6-af7999e1bc7a

262. Luca Gianni, José Baselga, Wolfgang Eiermann, et al, for the ECTO Study Group, Milano, Italy. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. ASCO 2002. Resumen No: 132. Disponible en:
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abstract_detail_view&confID=16&abstractID=132
263. Michael Untch, Gottfried Konecny, Nina Ditsch, et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomised AGO study. ASCO 2002. Resumen : 133. Disponible en:
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abstract_detail_view&confID=16&abstractID=133
264. Marjorie C Green, Aman U Buzdar, Terry Smith, et al. Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC- final results of a prospective phase III randomized trial. ASCO 2002; Resumen No: 135, Disponible en:
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abstract_detail_view&confID=16&abstractID=135

265. TRJ Evans, A Gould, E Foster, J P Crown, RCF Leonard, J L Mansi. Phase III randomised trial of adriamycin (A) and docetaxel (D) versus A and cyclophosphamide (C) as primary medical therapy (PMT) in women with breast cancer: an ACCOG study. ASCO 2002, resumen n° 136. Disponible en: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abstract_detail_view&confID=16&abstractID=136
266. Ian C. Smith, Steven D. Heys, Andrew W. et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Significantly Enhanced Response with Docetaxel. *J Clin Oncol* 15: 1456-1466, 2002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896092>

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi tutor Miguel Botella por brindarme esta oportunidad y hacerme partícipe generosamente de su sabiduría.

A mi directora Celia amiga inestimable por sus chateos “vampirescos” y su estímulo incondicional que tanto me han ayudado. Es un placer que la vida te permita rozarse con personas como tú.

Gracias a Rafa y Rosa por estar siempre ahí. Espero que sigamos caminando juntos...ya cada vez somos más.

Gracias a Camilo y Mayte porque un amigo es un hermano que se escoge.

Gracias a mis padres por educarme en la independencia y el trabajo, os quiero.

Gracias a mi marido y mis hijos porque sois los pilares de mi vida y sin vosotros nada sería posible.

ANEXOS

PUBLICACIONES:

- **“Impact on breast cancer diagnosis in a multi-disciplinary unit following the incorporation of mammography digitalization and computer-aided detection (CAD) systems”.** Romero C, MD; Varela C, PhD; Muñoz E, MD; Almenar A, MD; Pinto JM, MD; Botella M, MD *AJR* 2011; 197:1–6
- **Impacto de la densidad mamaria mamográfica en el funcionamiento de un sistema de detección asistido por ordenador (CAD) en una unidad de patología mamaria.** Romero C, Varela C, Cuenca R, Almenar A, Pinto JM. *Radiologia* 2011;53:456-61. **Finalista al premio de mejor artículo publicado en el 2011** en la revista Radiología
- **“Impact of the introduction of digital mammography and a computer-aided-diagnosis system (CAD) at our multidisciplinary breast unit” (preliminary study).** Romero C, Hidalgo MG, Varela C, et al. *Eur Radiol* 2009 vol 17; 354
- **Sensitivity of a computer-aided-diagnosis system (CAD) applied to full field digital mammography (FFDM) based on breast density** Romero C, Herrero I, Varela C, et al. *Eur Radiol* 2009 vol 17; 178



Impact on Breast Cancer Diagnosis in a Multidisciplinary Unit After the Incorporation of Mammography Digitalization and Computer-Aided Detection Systems

Cristina Romero¹
 Asunción Almenar¹
 Jose María Pinto¹
 Celia Varela²
 Enriqueta Muñoz³
 Miguel Botella⁴

Keywords: breast cancer, computer-aided detection, digital, mammography, screen-film

DOI:10.2214/AJR.09.3408

Received July 29, 2009; accepted after revision May 2, 2011.

¹Unidad de Patología Mamaria, Servicio de Radiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain.

²R&D Department, Information Technologies, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Huérfanos Cristinos, 5, Toledo 45071, Spain. Address correspondence to C. Varela (cvarela@sescam.jccm.es).

³Servicio de Preventiva y Epidemiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain.

⁴Physical Anthropology Department, Universidad de Granada, Granada, Spain.

AJR 2011; 197:1492–1497

0361–803X/11/1976–1492

© American Roentgen Ray Society

OBJECTIVE. The purpose of this article is to evaluate the impact on the diagnosis of breast cancer of implementing full-field digital mammography (FFDM) in a multidisciplinary breast pathology unit and, 1 year later, the addition of a computer-aided detection (CAD) system.

MATERIALS AND METHODS. A total of 13,453 mammograms performed between January and July of the years 2004, 2006, and 2007 were retrospectively reviewed using conventional mammography, digital mammography, and digital mammography plus CAD techniques. Mammograms were classified into two subsets: screening and diagnosis. Variables analyzed included cancer detection rate, rate of in situ carcinoma, tumor size at detection, biopsy rate, and positive predictive value of biopsy.

RESULTS. FFDM increased the cancer detection rate, albeit not statistically significantly. The detection rate of in situ carcinoma increased significantly using FFDM plus CAD compared with conventional technique (36.8% vs 6.7%; $p = 0.05$ without Bonferroni statistical correction) for the screening dataset. Relative to conventional mammography, tumor size at detection decreased with digital mammography (T1, 61.5% vs 88%; $p = 0.018$) and with digital mammography plus CAD (T1, 79.7%; $p = 0.03$ without Bonferroni statistical correction). Biopsy rates in the general population increased significantly using CAD (10.6/1000 for conventional mammography, 14.7/1000 for digital mammography, and 17.9/1000 for digital mammography plus CAD; $p = 0.02$). The positive predictive value of biopsy decreased slightly, but not significantly, for both subsets.

CONCLUSION. The incorporation of new techniques has improved the performance of the breast unit by increasing the overall detection rates and earlier detection (smaller tumors), both leading to an increase in interventionism.

In Spain, breast cancer is the principal cause of death among young women 35–50 years old [1]. Mammography is the most effective technique for its early detection, but the technique has its limitations, especially in dense breast tissue.

Five large-scale studies [2–6] comparing screen-film mammography and full-field digital mammography (FFDM) in breast cancer screening have been published to date. Results of the Colorado-Massachusetts study [2] showed a nonsignificant higher cancer detection rate with screen-film mammography than with FFDM; a lower recall rate with FFDM was the study's only statistically significant finding. The second trial, the Oslo I study [3], showed a lower, but statistically nonsignificant, cancer detection rate with FFDM. The third published trial, the Oslo II study

[4], was a randomized trial in a population-based screening program in which FFDM had a higher cancer detection rate than did screen-film mammography, with a difference that approached statistical significance. The fourth study, the Digital Mammographic Imaging Screening Trial, was a paired multicenter study that involved the application of different digital systems in the examination of 49,528 women [5]. The results showed that the overall diagnostic performances of screen-film mammography and of FFDM were comparable, but there was a significantly better performance with FFDM in women younger than 50 years, as well as in women with radiographically dense breast parenchyma. Finally, the Oslo II follow-up study [6] found a significantly higher cancer detection rate with FFDM than with screen-film mammography, whereas the positive predictive values (PPVs)

Effect of Mammography Digitalization on Breast Cancer Diagnosis

of biopsy were comparable for the two imaging modalities.

The use of computer-aided detection (CAD) systems has the potential to increase cancer detection rates. A single reader using CAD could match the performance of two readers [7–9]. As such, a single reading with CAD could be an alternative to double reading and could improve the results of a single reading, despite there being an increase in the recall rate [10].

However, there is a dearth of studies comparing the use of the three mammography reading systems (conventional mammography, digital mammography, and digital mammography plus CAD) within the same patient population, with the same expert readers and identical working practices within a multidisciplinary breast pathology unit.

The objective of the current study was to assess the impact of the introduction of these new breast cancer technologies in our breast pathology unit.

Materials and Methods

The study was approved by the institutional review board. All women gave informed consent.

Our unit is multidisciplinary and is composed of radiologists, pathologists, plastic surgeons, gynecologists, oncologists, radiotherapists, and psychiatrists, all of whom are employed full time in the different aspects of breast pathology. Our unit focuses on diagnosis and also performs a local screening program. Women can be scheduled for a clinical visit to our unit for breast cancer screening or for diagnostic mammography. Women are scheduled for diagnostic mammography if they have symptoms or signs previously detected. These women are referred to us by their general practitioners, gynecologists, or surgeons. In addition, some of these cases are referrals from the screening program conducted by us and other clinical centers charged with this and remitted by the Regional Health System. Screening mammography is performed on asymptomatic women every 2 years.

Two full-time expert breast cancer radiologists with 9 and 5 years experience, respectively (with a through-put of around 4000 mammograms per year), perform the mammography reading. These radiologists are also involved in all aspects of the techniques leading up to the final diagnosis.

All women have a mammogram performed with two projections (craniocaudal and mediolateral-oblique view) which are compared with previous examinations, when available. Additional examinations are performed when required and include additional projections and ultrasound.

During mammographic interpretation, radiologic lesions are categorized using the BI-RADS

system [11]. All mammographic findings reported as BI-RADS codes 4 and 5 are biopsied. MRI is performed for all breast cancers to evaluate staging. Finally, all cancer cases have subsequent histologic confirmation. The decision to perform an intervention is based on consensus between the two radiologists. The cases are then presented in clinical sessions to the multidisciplinary team where the most appropriate management for each patient is decided.

Our unit has performed mammography since 1997. Conventional images were acquired with a 2-stereo unit (MAMMOMAT, Siemens Healthcare) using mammographic film, and mammographic reading was performed using a light box.

In October 2005, a digital mammography system (MAMMOMAT Novation DR, Siemens Healthcare) was installed in our unit, accompanied by dedicated workstations with high-resolution monitors (5 megapixel) for soft-copy reading of the mammograms. Training on the use of the digital technique occurred between October and December 2005, inclusive with a mean through-put of 2000 cases in this period.

In August 2006, a CAD system (Image Checker version 5.4, R2 Technology) was installed in our department. This system directly processes FFDM, and the results are shown in soft-copy reading when the mammograms are interpreted. Training on the CAD system was from August to December 2006 (total through-put of 3225 cases over this period). The mammograms were read first without CAD and then with CAD, following the recommendations of the manufacturer. Since its installation, all mammograms performed at our unit, either for screening or for diagnosis, were read using CAD as an aid after the first reading.

In this retrospective and unpaired study, we included mammograms from three different periods in which the different technologies had been installed and the training of the end users was completed, and as such, the technologies were being used with confidence in our unit. For consistency, we selected the period of January to July (inclusive) of the years 2004, 2006, and 2007. During these periods, more than 13,500 mammograms were performed using conventional mammography, digital mammography, and digital mammography plus CAD.

Our hospital has kept electronic records and reports in the radiology information system since 1998. For the current investigation, we set up a database to register all cases included in our study using information gathered from our electronic health records. Data registered in the database included age, purpose of the mammogram (screening or diagnosis), date of the previous mammograms (when available), data from mammograms with radiologic findings, and pathology data. Re-

ported lesions were classified as microcalcifications, masses, asymmetries, and architectural distortions according to the mammographic findings. Tumor size at diagnosis was also registered.

All patients who presented at our unit were consecutively registered in the database. For the purpose of the current study, some patients' data were removed for the following reasons: seven carcinomas that were not mammographically visible (two conventional mammography, two digital mammography, and three digital mammography plus CAD) and cancer in two male patients (one digital mammography and one digital mammography plus CAD), because they are so infrequent that they are not representative of the study sample. Mammograms of 39 women with silicone prostheses were also removed (13 conventional mammography, 10 digital mammography, and 16 digital mammography plus CAD) because of the low diagnostic performance and also because problems arise regarding correct processing by CAD when the images are not properly acquired because of the implants. Patients who decided not to be treated in our unit were also removed from the analysis because we did not have their definitive pathology data.

We compared the results for the three modes of reading: conventional mammography, digital mammography, and digital mammography plus CAD. Statistical evaluation was performed initially to confirm homogeneity of the samples with respect to age, radiologic findings, and purpose of mammography. Subsequently, statistical evaluation was performed to calculate the overall rate of cancer detection, rate of in situ carcinoma detection, tumor size at diagnosis using TNM classification (T1), biopsy rate (number of biopsies performed per 1000 women), and PPV of breast biopsy. Descriptive statistical analyses were applied to the whole patient group as well as to the screening and the diagnostic datasets separately, because they are intended to have different pretest probability of breast cancer. The chi-square test was applied to assess associations between qualitative variables. The Fisher exact test was used when the conditions for the application of the chi-square test were not fulfilled. Statistical significance was set at p less than or equal to 0.05. We used Bonferroni adjustment for posthoc analysis. This adjustment is applied for comparisons where there are statistically significant differences. The software used was SPSS for Windows (version 15.0, SPSS) and EpiInfo (version 3.2.2, Centers for Disease Control and Prevention).

Results

A total of 13,453 mammograms pertaining to the periods of January through July of the years 2004, 2006, and 2007 were reviewed.

TABLE 1: Distribution of Datasets Among the Different Mammography Reading Modes

Population	Conventional Mammography	Digital Mammography	Digital Mammography Plus CAD
Screening ^a	2969 (73.1)	3128 (74.4)	3413 (65.8)
Diagnostic ^{b,c,d}	1095 (26.9)	1077 (25.6)	1771 (34.2)
Total	4064	4205	5184

Note—Data are no. (%) of patients. CAD = computer-aided detection.

^a $p < 0.00001$.

^b $p = 0.42$ for conventional mammography versus digital mammography, with Bonferroni statistical correction.

^c $p < 0.0001$ for conventional mammography versus digital mammography plus CAD, with Bonferroni statistical correction.

^d $p < 0.0001$ digital mammography versus digital mammography plus CAD, with Bonferroni statistical correction.

In 2004, conventional mammography was used in 4064 patients, of whom 2969 (73.1%) were scheduled for screening mammography and 1095 (26.9%) belonged to the diagnosis group. In 2006, digital mammography was used in 4205 patients, of whom 3128 (74.4%) were in the screening group and 1077 (25.6%) belonged to the diagnosis group. In 2007, digital mammography plus CAD was used in 5184 patients, of whom 3413 (65.8%) had a screening mammogram and 1771 (34.2%) belonged to the diagnostic group. The distribution among the different periods is summarized in Table 1.

There was a significantly greater number of patients in the diagnostic group for whom digital mammography plus CAD was used compared with the other two techniques ($p < 0.00001$ with Bonferroni statistical correction). There was no significant difference in the screening group.

Analysis of the age distribution showed no statistically significant difference between the three different reading methods ($p = 0.08$; Fig. 1) and, therefore, the samples were considered homogeneous with respect to age.

For these three periods, images from previous assessments were used for interpretation in 78%, 79%, and 85% of the cases, respectively. There were no statistically significant differences among the three subsets ($p = 0.8$).

The distribution of radiologic findings showed no statistical differences among the three periods for the global population ($p = 0.09$; Fig. 2). However, it is noteworthy that the percentage of microcalcification findings detected in the global population increased from 17.1% to 23.1–36% when moving from conventional to digital mammography to digital mammography plus CAD ($p = 0.06$, for the distribution of microcalcifications alone when comparing its frequency for the global population for the three different periods).

The total number of cancers detected increased from 39 (9.6/1000) with conventional mammography, to 50 (11.9/1000) with digital mammography, and to 74 (14.3/1000) with digital mammography plus CAD. The trend toward an increase in detection with changing technique did not reach statistical significance ($p = 0.12$).

With respect to the purpose of the mammography, the rates of detection in the screen-

ing subset were 5.1/1000 (15/2969) with conventional mammography, 6.1/1000 (19/3128) with digital mammography, and 5.6/1000 (19/3413) with digital mammography plus CAD. Within the diagnostic groups, the rates of detection were 21.9/1000 (24/1095) with conventional mammography, 28.8/1000 (31/1077) with digital mammography, and 31.1/1000 (55/1771) with digital mammography plus CAD. In none of the groups were there statistically significant differences observed (Table 2).

With respect to the type of radiologic findings within the detected cancers, there were no significant differences except for the detection rate of microcalcifications, which, in the screening group, was 20% (3/15) for conventional mammography, 26.3% (5/19) for digital mammography, and 68.4% (13/19) for digital mammography plus CAD techniques. These differences were statistically significant ($p = 0.005$). There was a significantly higher rate of microcalcifications detected in the period using digital mammography plus CAD compared with the periods using conventional mammography or digital mammography ($p = 0.015$ and $p = 0.013$, respectively, with Bonferroni statistical correction). The detection of microcalcifications in the group with breast cancer from the diagnostic mammography subset was 20.8% (5/24) with conventional mammography, 48.4% (15/31) with digital mammography, and 45.5% (25/55) with digital mammography plus CAD techniques, results that were close to statistical significance ($p = 0.07$).

Within the cancers in the screening group, the in situ carcinoma detection rate was 6.7% (1/15) by conventional mammography, 21.1% (4/19) by digital mammography, and 36.8%

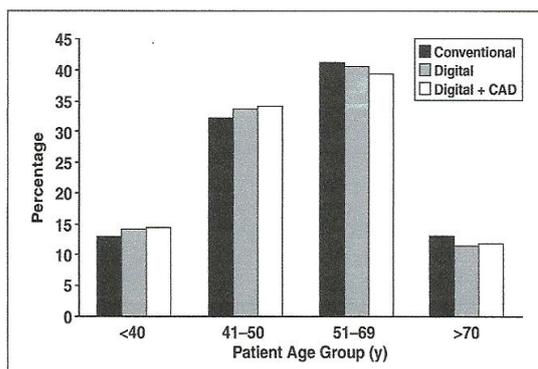


Fig. 1—Age distribution for three different sample techniques ($p = 0.08$). CAD = computer-aided detection.

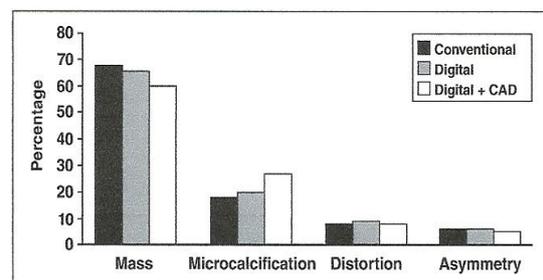


Fig. 2—Distribution of four types of mammography findings for three different sample techniques and global population ($p = 0.09$). CAD = computer-aided detection.

Effect of Mammography Digitalization on Breast Cancer Diagnosis

TABLE 2: Rates of Carcinoma Detection and of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Diagnosed Per Detected Carcinoma

Type of Cancer, Population	Conventional Mammography	Digital Mammography	Digital Mammography Plus CAD	<i>p</i>
Overall carcinoma detection rate (per 1000)				
Global	9.6 (39/4064)	11.9 (50/4205)	14.3 (74/5184)	0.12
Screening	5.1 (15/2969)	6.1 (19/3128)	5.6 (19/3413)	0.86
Diagnostic	21.9 (24/1095)	28.8 (31/1077)	31.1 (55/1771)	0.34
DCIS detection rate, percentage (no. of cases/total)				
Screening	6.7 (1/15)	21.1 (4/19)	36.8 (7/19)	0.05 ^a
Diagnostic	12.5 (3/24)	16.1 (5/31)	20 (11/55)	0.7

^aFor screening mammography, $p = 0.15$ for conventional mammography versus digital mammography plus CAD, Fisher exact test with Bonferroni statistical correction. CAD = computer-aided detection.

(7/19) by digital mammography plus CAD (Table 2). When comparing conventional mammography versus digital mammography plus CAD technique, we observed a significant association between the technique and the frequency of in situ carcinoma detection in the screening group ($p = 0.05$), although significance was not confirmed with Bonferroni statistical correction. No significant differences were observed when comparing conventional versus the single digital mammography method.

Within the diagnostic group, in situ carcinoma represented 12.5% (3/24) of total cancers detected by conventional mammography, 16.1% (5/31) detected by digital mammography, and 20% (11/55) detected by digital mammography plus CAD methods. There were no statistically significant relationships between the technique used and the percentage of in situ cancers in the diagnostic group subset (Table 2).

The size of the detected tumor decreased statistically significantly for the global population when comparing conventional mammography with the other two techniques. With respect to tumor stage, we compared T1 (tumor size ≤ 2 cm; the group of patients with the best survival) for the three techniques. We observed that the number of patients with this tumor stage was 61.5% (24/39 cases) by conventional mammography, 88% (44/50 cases) by digital mammography, and 79.8% (59/74 cases) by digital mammography plus CAD methods (Table 3). There was a statistically significant association between the technique and the frequency of T1 tumors identified (i.e., significantly less with the conventional technique; $p = 0.01$). The association remained significant when comparing con-

ventional versus digital mammography ($p = 0.02$ with Bonferroni statistical correction). When comparing conventional mammography versus digital mammography plus CAD, the significant statistical association is lost using Bonferroni statistical correction ($p = 0.03$ without it and $p = 0.09$ with it). There were no statistically significant differences comparing the digital versus digital plus CAD technique ($p = 0.23$ and $p = 0.69$ without and with Bonferroni statistical correction, respectively).

Within the cancers in the screening group, the T1 detection rate was 73.3% (11/15) by conventional system, 94.7% (18/19) by digital mammography, and 84.2% (16/19) by digital mammography plus CAD (Table 3). There was not a statistically significant association.

Within the diagnostic group, T1 cancer stage represented 54.2% (13/24) of total cancers detected by conventional mammography, 83.9% (26/31) by digital mammography, and 78.2% (43/55) by digital mammography plus CAD methods. There were statistically

significant relationships between the technique used and the percentage of T1 cancers in the diagnostic subset, ($p = 0.03$ and $p = 0.09$ for conventional mammography vs digital mammography and vs digital mammography plus CAD, respectively with Bonferroni statistical correction; Table 3).

The number of biopsies increased in the global study population, from 10.6/1000 with conventional technique, to 14.7/1000 with digital mammography, and to 17.9/1000 with digital mammography plus CAD ($p = 0.02$) (Table 4). The differences were statistically significant comparing conventional mammography versus digital mammography plus CAD ($p = 0.007$; $p = 0.021$ with Bonferroni statistical correction) but not comparing conventional mammography versus digital mammography or digital mammography versus digital mammography plus CAD ($p = 0.2$ for both comparisons).

With respect to interventions according to the purpose of the mammogram, the biopsy rate of screening mammograms was 6.4/1000 (19/2969) by conventional mammography, 8.3/1000 (26/3128) by digital mammography, and 7.6/1000 (26/3413) by digital mammography plus CAD. The differences were not statistically significant ($p = 0.6$).

With respect to biopsies in the group of diagnostic mammograms, the number of biopsies performed were 21.9/1000 (24/1095) by conventional mammography, 33.4/1000 (37/1077) by digital mammography, and 37.8/1000 (67/1771) by digital mammography plus CAD techniques. The increase in the biopsy rate showed a trend toward significance ($p = 0.06$) (Table 4).

The PPV of biopsy did not change significantly for any of the groups (Table 4), despite the observation of a progressive decrease be-

TABLE 3: Percentage of T1 Size Tumors Detected per the Detected Carcinoma

Population	Conventional Mammography	Digital Mammography	Digital Mammography Plus CAD	<i>p</i>
Global	61.5 (24/39)	88 (44/50)	79.8 (59/74)	0.01 ^{a,b,c}
Screening	73.3 (11/15)	94.7 (18/19)	84.2 (16/19)	0.23
Diagnostic	54.2 (13/24)	83.9 (26/31)	78.2 (43/55)	0.02 ^{d,e,f}

Note—Data are percentage (no. of cases/total). CAD = computer-aided detection.

^a $p = 0.02$, conventional mammography versus digital mammography, with Bonferroni statistical correction.

^b $p = 0.09$, conventional mammography versus digital mammography plus CAD, with Bonferroni statistical correction ($p = 0.03$ without it).

^c $p = 0.69$, digital mammography versus digital mammography plus CAD, with Bonferroni statistical correction.

^d $p = 0.03$, conventional mammography versus digital mammography, with Bonferroni statistical correction, for the diagnostic group.

^e $p = 0.09$, conventional mammography versus digital mammography plus CAD, with Bonferroni statistical correction, for the diagnostic group ($p = 0.03$ without it).

^f $p = 0.63$, digital mammography versus digital mammography plus CAD, with Bonferroni statistical correction.

TABLE 4: Rate and Positive Predictive Value (PPV) of Biopsy According to Technique and Population Datasets

Measurement, Population	Conventional	Digital Mammography	Digital Mammography Plus CAD	<i>p</i>
Biopsy rate (per 1000)				
Global	10.6 (43/4064)	14.7 (62/4205)	17.9 (93/5184)	0.02 ^{a,b,c}
Screening	6.4 (19/2969)	8.3 (26/3128)	7.6 (26/3413)	0.6
Diagnostic	21.9 (24/1095)	33.4 (36/1077)	37.8 (67/1771)	0.06
PPV, % (95% CI)				
Screening	78.9 (54.5–93.9)	73.1 (52.2–88.4)	69.2 (48.2–85.7)	0.76
Diagnostic	98 (85–99.8)	86.1 (70.5–95.3)	82.1 (70.8–90.4)	0.08

Note—CAD = computer-aided detection.

^a*p* = 0.2, conventional mammography versus digital mammography, with Bonferroni statistical correction.

^b*p* = 0.02, conventional mammography versus digital mammography plus CAD, with Bonferroni statistical correction.

^c*p* = 0.2, digital mammography versus digital mammography plus CAD, with Bonferroni statistical correction.

ing observed after the acquisition of the digital mammography and, subsequently, the CAD technologies. In the screening group, PPVs were 78.9% (95% CI, 54.5–93.9%) by conventional mammography, 73.1% (95% CI, 52.2–88.4%) by digital mammography, and 69.2% (95% CI, 48.2–85.7%) by digital mammography plus CAD (*p* = 0.76). For the diagnostic group, the corresponding PPVs were 98% (95% CI, 85–99.8%) by conventional mammography, 86.1% (95% CI, 70.5–95.3%) by digital mammography, and 82.1% (95% CI, 70.8–90.4%) by digital mammography plus CAD (*p* = 0.6) (Table 4).

Discussion

Digital mammography has been found to be of considerable value in screening studies, especially in dense breast tissue. Overall, in the five most important studies conducted to date [2–6], digitalization of the mammograms appears to be a valid alternative to conventional mammography, especially in dense breast tissue. The Colorado-Massachusetts study [2] was the first of these studies. It found that there was no statistically significant difference in the rate of detection between conventional and digital techniques. The Oslo I and Oslo II studies [3, 4] found that both techniques were equivalent. The Digital Mammographic Imaging Screening Trial study [5] indicated that the digital technology was very much superior for the detection of cancer in dense breasts. Subsequently, the Oslo group published their final results [6] in which digital mammography was statistically significantly better in the detection of breast cancer than conventional mammography, but without statistical significance in the PPV.

In our study, the detection rate of breast cancer did not show statistically significant differences. In the screening group the detection rate was 5.1/1000 (15/2969) by conventional mammography, 6.1/1000 (19/3128) by digital mammography, and 5.6/1000 (19/3413) by digital mammography plus CAD.

In the diagnostic group, the incidence was 21.9/1000 (24/1095) by conventional mammography, 28.8/1000 (31/1077) by digital mammography, and 31.1/1000 (55/1771) by digital mammography plus CAD. In none of the groups were there any statistically significant differences between the techniques. These results are in accordance with those presented in the literature [7].

We believe that an increase in sample size would, perhaps, have produced a different outcome, but the selection periods for the current study were dictated by the timing of the changes in the technology in our department and the training periods for the individuals involved in the new methods.

In fact, two limitations of this study may be the sample size and the inability to show statistical significance in the detection rate between the conventional technique and two digital ones. The selection of sample data had to be limited to specific 7-month periods to avoid a biased selection of data. This limited dataset reduced the number of cases of cancer detected and, consequently, the lack of statistical power.

The introduction of CAD enabled the detection of more in situ tumors. We observed a statistically significant association between technique and the frequency of in situ carcinoma detected in the screening group (6.7% diagnosed by conventional mammography,

21.1% by digital mammography, and 36.8% by digital mammography plus CAD), especially after the introduction of CAD (*p* = 0.05, conventional mammography vs digital mammography plus CAD), although significance was not confirmed with the Bonferroni statistical correction (Table 2). However, many authors disagree about the use of the Bonferroni correction because it has a great effect in studies with small samples without providing any relevant information [12]. This significance did not apply to the diagnostic group. A possible explanation could be that, within the cancers, the radiologic finding of a statistically significant association was with the presence of microcalcifications and, given the elevated sensitivity of their detection by CAD, this could contribute to a better detection of in situ cancers with the use of this technology. This would not be unexpected because microcalcifications are the most frequent finding for in situ carcinomas [13], and, therefore, they are more relevant for the screening set than for the diagnostic one.

It should be noted that there is a significant decrease in the tumor size at diagnosis for the global study population. The percentage of T1 tumors (≤ 2 cm) at diagnosis was 61.5% (24/39) by conventional mammography, 88% (44/50) by digital mammography, and 79.8% (59/74) by digital mammography plus CAD methods (Table 3). There was a statistically significant difference between the technique and the frequency of tumors 2 cm or smaller; the percentage of tumors 2 cm or smaller was significantly higher by the digital and the digital plus CAD techniques compared with conventional mammography.

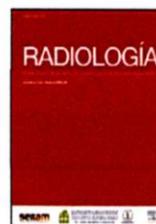
We believe that the significant decrease in tumor size at diagnosis in our patient series can be explained, at least in part, by the high proportion of young women in our patient group (40% of women < 50 years old; Fig. 1) and is precisely where digital mammography is most valuable because these women are expected to have a high proportion of high-density breasts.

With respect to CAD, and despite the doubts raised by Fenton et al. [14], it is clear that the outcomes of a single reader using CAD are superimposable on those of the double reader [15, 16], irrespective of the recall rates. However, the nonhomogeneity of outcomes is a problem when comparing the different CAD studies [15]. One of the causes could be the inexperience of the operator or reader, which can influence not only



RADIOLOGÍA

www.elsevier.es/rx



ORIGINAL

Impacto de la densidad mamaria mamográfica en el funcionamiento de un sistema de detección asistido por ordenador en una unidad de patología mamaria

C. Romero Castellano^{a,*}, C. Varela Nuñez^b, R. Cuenca Boy^c, A. Almenar Gil^a, J.M. Pinto Varela^a y M. Botella Lopez^d

^a Unidad de Mama, Servicio de Radiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^b Área de Información Tecnológica, Servicio de Salud de Castilla La Mancha, Toledo, España

^c Área de Investigación, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^d Departamento de Antropología Física, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido el 2 de mayo de 2010; aceptado el 25 de agosto de 2010

Disponible en Internet el 8 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Mamografía digital;
Sistema de detección
asistido por
ordenador;
Cáncer de mama

Resumen

Objetivo: Evaluar si la densidad mamaria influye en la sensibilidad (global y por marcas) para la detección del cáncer de mama de un sistema de detección asistido por ordenador (CAD).

Materiales y métodos: Estudio prospectivo de 8.750 mamografías digitales con un sistema CAD asociado. Se clasificaron las densidades mamarias según los criterios BI-RADS. Calculamos la sensibilidad global del radiólogo y del CAD, la sensibilidad por proyección, por hallazgo, en relación con la densidad mamográfica y analizamos los carcinomas de intervalo. Para el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS vs 11.

Resultados: Sensibilidad global del CAD 88,5% IC del 95% (IC95% 83,2-92,7%), sensibilidad del radiólogo 93,5% IC95% (84,4-95,5%), sensibilidad de la proyección craneocaudal 81,6% IC95% (76,5-90,7%) vs 76,5% IC95% (69,3-89,3%) para oblicuomediolateral, sensibilidad para microcalcificaciones 98,6% IC95% (96,5-99,7%), sensibilidad de marca masa 83,4% IC95% (81,2-91,7%). Detectamos discrepancias menores del 20% tanto para las microcalcificaciones presentes en los 4 tipos de densidades como para las masas con densidades 1 y 2; mientras en las masas con densidad 3 la discrepancia fue 20,8% y en la 4 fue 55%. El CAD solo dejó de marcar el 9,1% (9/94) de los cánceres diagnosticados como masas propiamente dichas. El 50% de los carcinomas de intervalo se produjo en densidad tipo 4 y el 75% se manifestaron como masas, asimetrías y distorsiones. El 35,7% de los carcinomas de intervalo fueron marcados previamente por el CAD. **Conclusiones:** La sensibilidad fue mayor en la proyección craneocaudal pero no significativamente. La sensibilidad del CAD fue alta para microcalcificaciones presentes en los 4 tipos de densidades, sin embargo, para la marca masa fue baja en densidades 3 y 4. El CAD sólo dejó de marcar el 9,1% de los cánceres diagnosticados como masas propiamente dichas pero fue

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cromeroc@sescam.jccm.es (C. Romero Castellano).

KEYWORDS

Digital
mammography;
Computer-assisted
detection;
Breast cancer

muy poco sensible para los otros 2 hallazgos radiológicos incluidos en esta marca. El 50% de los carcinomas de intervalo se produjeron en densidades tipo 4 y el 35,7% fueron marcados previamente por el sistema de detección asistido por ordenador.

© 2010 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Impact of mammographic breast density on computer-assisted detection (CAD) in a breast imaging department

Abstract

Objective: To evaluate whether breast density influences the sensitivity of a computer-assisted detection (CAD) system for the detection of breast cancer.

Material and methods: We prospectively studied 8750 digital mammograms with an associated CAD system. We used BI-RADS criteria to classify breast density. We calculated the overall sensitivity of the radiologist and of the CAD system, as well as the sensitivity for each projection and type of finding in relation to the mammographic density of the breast. Finally, we analyzed the interval carcinomas. We used SPSS 11 for all statistical analyses.

Results: The overall sensitivity of the CAD system was 88.5% (95% CI: 83.2-92.7%), and the overall sensitivity of the radiologist was 93.5% (95% CI: 84.4%-95.5%). The sensitivity of the craniocaudal view was 81.6% (95% CI: 76.5-90.7%) vs 76.5% (95% CI: 69.3-89.3%) for the medio-lateral oblique view. The sensitivity for microcalcifications was 98.6% (95% CI: 96.5-99.7%), and the sensitivity for masses 83.4% (95% CI: 81.2-91.7%). We detected discrepancies smaller than 20% both for microcalcifications present in the four types of densities and for masses with densities 1 and 2. In masses with density 3 the discrepancy was 20.8% and in those with density 4 it was 55%. The CAD system failed to mark only 9.1% (9/94) of the cancers presenting as masses. Half of the interval carcinomas were found in type 4 density and 75% manifested as masses, asymmetries, and distortions. The CAD system had marked 35.7% of the carcinomas.

Conclusions: The craniocaudal view was more sensitive, although this difference was not statistically significant. The sensitivity of CAD was high for microcalcifications in all four density types; however, CAD's sensitivity for masses was low in density types 3 and 4. The CAD system only failed to mark 9.1% of the cancers presenting as masses but was not sensitive for the other two radiological findings included in this marking. Half of the interval carcinomas occurred in type 4 densities and 35.7% had been marked by the CAD system.

© 2010 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es la causa más frecuente de cáncer en la mujer menor de 50 años y es el responsable del 17,5% de las muertes por cáncer en la mujer^{1,2}.

La clasificación TNM se utiliza para establecer factores pronóstico, de tal forma que la supervivencia desciende de un 90 a un 57% a los 5 años al pasar de un estadio I a un estadio II (A o B). Esto implica que no solo es importante el diagnóstico del cáncer de mama, sino que este diagnóstico debe hacerse lo antes posible para conseguir un tamaño tumoral menor^{3,4}.

Es por este motivo por el que se han puesto en marcha en muchos países las campañas de cribado de cáncer de mama, así como la aplicación de mejoras tecnológicas como la mamografía digital⁵. La mamografía digital ha demostrado una mayor sensibilidad diagnóstica en la mama de mujeres jóvenes, donde normalmente existe una mayor proporción de tejido glandular (BI-RADS 3 y 4)^{6,7}. En estas mamas densas se suma no solo la complejidad diagnóstica de una menor visualización de los hallazgos radiológicos, sino también la evidencia de que asocian mayor riesgo de cáncer de mama⁸.

Por otro lado, el uso de mamógrafos digitales ha permitido el desarrollo de sistemas de detección asistidos por

ordenador (*computer aided detection*, CAD) que básicamente son sistemas de detección asistido por ordenador.

El CAD identifica y marca una región potencialmente sospechosa atrayendo la atención del lector hacia áreas que podrían haber pasado desapercibidas o malinterpretadas, por tanto hoy en día no pretende sustituir al radiólogo sino ser una herramienta de ayuda a modo de segunda opinión intentando solucionar los problemas de fatiga y falta de concentración y evitando errores diagnósticos.

Sin embargo, no queda claro en la literatura cómo afecta la densidad mamaria al funcionamiento de los nuevos CAD aplicados a mamografía digital con lectura directa y si la densidad afecta por igual en los 2 tipos de marcas. No hay que olvidar que el mayor beneficio de estos sistemas se va a producir en los grupos de mujeres jóvenes donde la proporción de tejido glandular es mayor. Nuestro objetivo por tanto es evaluar si la densidad mamaria influye en la sensibilidad (global y por marcas) para la detección del cáncer de mama de un sistema CAD.

Materiales y métodos

Nuestra unidad de patología mamaria es un equipo multidisciplinar formado por: 3 radiólogos, 3 anatomopatólogos, 4

cirujanos de mama, 2 cirujanos plásticos, un ginecólogo, 2 oncólogos, un radioterapeuta, un rehabilitador, un psiquiatra y 2 psicólogos.

Diseñamos un estudio prospectivo donde estudiamos a mujeres que presentan un rango de edad entre 35 y 70 años. El periodo de recogida de datos fue de enero a diciembre del 2007. Posteriormente se siguió a las pacientes durante 2 años para detectar los carcinomas de intervalo. El estudio recibió la aprobación del comité ético de nuestro hospital.

En total se analizan 8.750 mamografías digitales realizadas en un mamógrafo (MAMMOMAT® NovationDR Siemens, Germany) con estaciones de trabajo específicas de mama. El CAD del que disponemos es un ImageChecker D R2 Technology (versión 5.4) instalado en agosto del 2006 con lectura digital directa (*raw date*), que mediante algoritmos matemáticos detecta los hallazgos mamográficos de sospecha con 2 tipos de marcas:

1. Marca micro para microcalcificaciones como hallazgo radiológico (en nuestra versión un triángulo).
2. Marca masa que engloba 3 hallazgos radiológicos: distorsiones, asimetrías y masas propiamente dichas (en nuestra versión un asterisco).

La lectura fue realizada por 2 radiólogos expertos en mama (8 y 4 años de experiencia) en única lectura y se dejó un periodo de entrenamiento con el CAD de 6 meses antes de comenzar con el análisis de los datos (de agosto a diciembre, con un volumen medio de lectura de 2.740 mamografías por radiólogo para este periodo).

En todos los casos incluidos se realizaron 2 proyecciones por mama craneocaudal (CC) y oblicuomediolateral (OML), por un equipo de técnicos especialmente entrenados para la realización de mamografías. Incluimos en este estudio solamente los cánceres visibles en mamografía, en al menos una de las proyecciones. Fueron excluidos 2 carcinomas de varón (por carecer de las 4 proyecciones), 2 carcinomas de mama en embarazadas por no ser visibles mamográficamente y todos los casos que fueron diagnosticados en otro centro y cuyo motivo de consulta fue una segunda opinión.

En todos los casos se clasificaron las densidades mamarias según los patrones de densidad del *American College of Radiology's (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*⁹: densidad tipo 1 (menos del 25% de glándula mamaria), densidad tipo 2 (entre el 25 y el 50% de glándula mamaria), densidad tipo 3 (entre el 50 y el 75% de glándula mamaria) y densidad tipo 4 (más del 75% de glándula mamaria).

Los datos fueron recogidos inicialmente creando una plantilla que dividía en cuadrículas de 1 cm de lado la proyección CC y la OML de ambos lados. Dichas casillas fueron numeradas del 1 al 30. En dichas casillas marcábamos las zonas de sospecha detectadas por el radiólogo y asignábamos categorías BI-RADS en la mamografía sin CAD. Posteriormente se interpretaba la mamografía con CAD, registrando nuevas zonas sospechosas o cambios de opinión respecto a las iniciales. Se consideró verdadero positivo del CAD cuando en al menos una de las proyecciones mamográficas se localizaba la marca sobre la lesión detectada por el radiólogo (coincidiendo en la misma casilla, con lo que la marca siempre estaba a menos de 1 cm de la zona sospechosa para el radiólogo). Se consideró falso positivo del

CAD cuando la marca no coincidía con la casilla señalada por el radiólogo y no se detectó carcinoma de intervalo tras el seguimiento.

Todos los carcinomas fueron biopsiados de forma percutánea (Trucut o asistida por vacío) y confirmados con anatomía patológica definitiva. La estadificación final fue completada mediante RM en todos los casos. El diagnóstico de exclusión del carcinoma mamario se obtuvo de biopsias negativas o de seguimiento mamográfico negativo al cabo de los 2 años. Puesto que los algoritmos del CAD no están diseñados para marcar lesiones mayores de 2 cm (puesto que se considera que éstas deben ser claramente detectadas por el radiólogo) para este estudio solo consideramos tumores menores de 2 cm.

El seguimiento de los casos presentados es de 26 a 30 meses en el momento de cerrarse este estudio. Calculamos la sensibilidad global del radiólogo y del CAD, la sensibilidad del CAD por proyección, la sensibilidad por hallazgo y en relación con la densidad mamográfica.

Los resultados se describen mediante porcentajes y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%) calculados mediante los límites exactos de la distribución binomial. La concordancia entre los resultados de radiólogo y de CAD en cuanto a la localización anatómica de la lesión se cuantifica mediante el índice kappa no ponderado. La significación de kappa se calcula mediante la prueba chi cuadrado. Finalmente, para valorar si la densidad y el tipo de lesión visto por el radiólogo son factores que influyen de forma independiente en el porcentaje de acuerdo entre radiólogo y CAD se calculan las *odds ratios* (OR) de asociación y sus IC95% mediante el ajuste de un modelo de regresión logística no condicional, en el que la variable dependiente es la existencia o no de acuerdo en el tipo de lesión y las variables independientes son la densidad y el tipo de lesión visto por el radiólogo. Para ello hemos utilizado el programa SPSS v 11.

Resultados

Se analizaron 8.750 mamografías en nuestro hospital de enero a diciembre del 2007; el 74,5% eran mamografías de cribado (6.518) y el 25,5% (2.232) eran mamografías diagnósticas.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las mamografías en los 4 tipos de densidades ($p = 0,2$) (fig. 1).

Se detectaron un total de 205 carcinomas de los cuales 192 eran mamográficamente visibles. De ellos se excluyeron 2 carcinomas de varón (por carecer de las 4 proyecciones) y 2 carcinomas diagnosticados en otro centro hospitalario que acudieron a una segunda opinión ($n = 188$).

La sensibilidad global del CAD fue de 88,5% IC95% (83,2-92,7%), La sensibilidad del radiólogo 93,5% IC 95% (84,4-95,5%). La sensibilidad de la proyección CC fue mayor que la de la OML 81,6% (76,5-90,7%) vs 76,5% (69,3-89,3%) pero no de manera significativa ($p = 0,8$) apreciándose que el 12% (23/192) de nuestros carcinomas se marcaron solo en una proyección (generalmente CC [14/23]) a pesar de ser visible en ambas. El grado de acuerdo entre CAD y radiólogo para la localización anatómica fue muy alto en ambas proyecciones, alcanzando valores de kappa de 0,82 en la CC y de 0,75 en la OML ($p < 0,05$ en ambos casos).

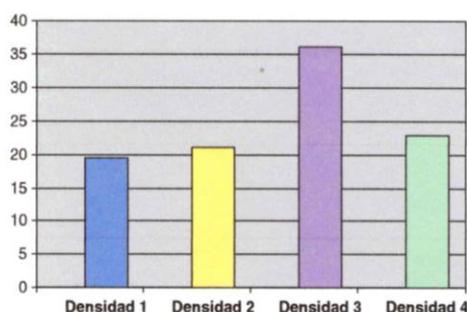


Figura 1 Distribución de las mamografías atendiendo a la densidad.

La sensibilidad global del CAD por marca fue en el caso de la marca para microcalcificaciones de 98,6% IC95% (96,5-99,7%), mientras que en el caso de la marca masa fue de un 83,4% IC95% (81,2-91,7%) (fig. 2).

En cuanto al porcentaje de discrepancias entre CAD y el radiólogo (o sea, carcinomas detectados por el radiólogo que el CAD no fue capaz de detectar y viceversa) considerando los algoritmos por separado (masa o microcalcificaciones), nuestro análisis reveló que cuando el radiólogo diagnosticó masa el CAD discrepó en un 19,5% de los casos, mientras que esa discrepancia se redujo al 1,8% de los casos cuando el radiólogo diagnosticó microcalcificaciones ($p=0,003$). Luego parece que el algoritmo matemático para la detección de microcalcificaciones es más sensible que para la detección de masas.

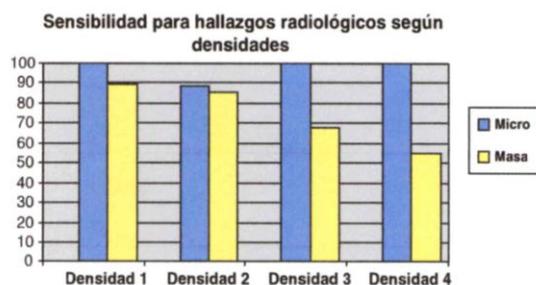


Figura 2 Distribución de la sensibilidad según la densidad y el hallazgo mamográfico.

Realizando un paso más, relacionamos dicho análisis con la densidad mamaria. Nuestros resultados reflejaron que para los carcinomas detectados en mamografías con densidad tipo 1 la discrepancia global del CAD fue del 1,5%; cuando la densidad era de tipo 2 llegó al 2,5%; y cuando la densidad era de tipo 3 o 4, la discrepancia fue de 16,5 y 31,3%, respectivamente, discrepancia que resultó significativa ($p=0,003$).

Posteriormente volvimos a dividir el análisis para cada uno de los algoritmos (masa y microcalcificaciones) para cuantificar la asociación de discrepancia CAD-radiólogo con la densidad y con el tipo de lesión. La regresión logística mostró OR ajustadas significativas para las microcalcificaciones, según el diagnóstico del radiólogo (OR=0,07; IC95%(0,015-0,333) y para todos los tipos de densidad 1, 2 y 3, con respecto al tipo 4 (tipo 1, OR=0,161 IC95%(0,043-0,604); tipo 2: OR=0,029 IC95% (0,003-0,246); tipo 3: OR=0,256 IC95% (0,097-0,674) (tabla 1).

Finalmente, el efecto independiente que tuvieron tanto la densidad como el tipo de lesión sobre la probabilidad de discrepancia entre CAD y radiólogo se manifestó en forma de porcentajes menores del 20% tanto para las microcalcificaciones de cualquier densidad como para las masas con densidades 1 y 2; mientras que en los casos de las masas con densidad 3 y 4 la discrepancia llegó al 20,8% IC95% (10,8-34,1%) y al 55% IC95% (31,5-76,9%), respectivamente.

En cuanto al análisis de la marca masa separando los 3 hallazgos que engloba (asimetrías, distorsiones y masas propiamente dichas) calculamos qué proporción de carcinomas manifestados radiológicamente con cada uno de esos hallazgos no habían sido marcado por el CAD. En el cómputo final el CAD solo dejó de marcar el 9,1% (9/94) de los cánceres manifestados como masas y sin embargo el 17,6% (14/21) de los cánceres manifestados como distorsiones y el 47,9% (7/15) de las asimetrías (fig. 3).

Cinco carcinomas fueron marcados solo por el CAD y analizamos los carcinomas de intervalo el 3,58% (1/28) se produjeron en densidad tipo 1, 10,8% (3/28) se produjeron en densidad tipo 2, el 35,8% (10/28) en densidad tipo 3 y el 50% (14/28) fue en densidad tipo 4. A pesar de la tendencia incrementada de la proporción de carcinomas de intervalo a medida que aumenta la densidad mamaria, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro tipos de densidad ($p=0,6$, test exacto de Fisher), si bien reconocemos que podíamos tener un problema muestral. El

Tabla 1 Desacuerdo del sistema de detección asistido por ordenador y el radiólogo según tipo de lesión y densidad

Marcas del CAD	Densidad mamaria			
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4
Microcalcificaciones				
Desacuerdo	0,0%	0,0%	0,0%	9,5%
N = 57	8/8	8/8	20/20	19/21
Masas				
Desacuerdo	3,1%	15,4%	20,8%	55,0%
N = 131	31/32	23/26	42/53	9/20
OR ^a	0,061	0,029	0,134	0,256

^a Odds ratios significativas para las masas y todos los tipos de densidad 1, 2 y 3, con respecto al tipo 4.

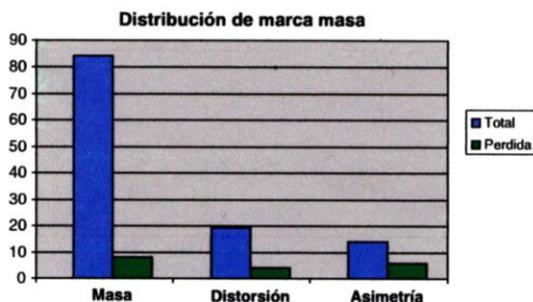


Figura 3 Sensibilidad de la marca masa para cada uno de los hallazgos radiológicos que engloba.

75% (21/28) de los carcinomas de intervalo se manifestaron como masas, asimetrías y distorsiones.

Discusión

El funcionamiento del CAD se basa en 2 algoritmos matemáticos (uno para microcalcificaciones y otro para masas). La sensibilidad global de nuestro CAD una vez analizados los carcinomas de intervalo fue de 88,5% IC95% (83,2-92,7%). Sin embargo en nuestra experiencia dicha sensibilidad es mayor aunque no significativamente en la proyección craneocaudal, resultado que coincide con otros autores¹⁰. Cabe destacar que el 12% de nuestros carcinomas se detectaron en una proyección a pesar de ser visible mamográficamente en ambas, por lo que creemos que en el CAD deben de ser valoradas cada una de sus marcas por separado y no deducir que el hecho de la presencia de una lesión marcada en una sola proyección implica menor probabilidad de malignidad. De ahí la importancia de mejorar los algoritmos para evitar la proporción de falsos positivos, ya que estos complican y alargan la lectura del radiólogo.

Un factor que potencialmente puede influir en el comportamiento de los algoritmos del CAD es la densidad mamaria. En nuestros datos así ha sido, ya que la posibilidad de que CAD y radiólogo tengan un diagnóstico discordante en cuanto al tipo de lesión se vio aumentada significativamente en los casos con densidad tipo 3 y 4 con respecto al resto de los casos (discrepancia de 16,5 y 31,3%, respectivamente) ($p=0,003$).

Esto parece razonable pero ¿podríamos decir que es igual de determinante para ambas marcas? Cabría esperar que la densidad afectara menos a la detección de microcalcificaciones, mucho más densas que el resto del parénquima, y más a las masas donde sus bordes pueden confundirse con el tejido glandular adyacente.

En nuestra serie, la tasa de discrepancia CAD-radiólogo se redujo al 1,8% de los casos cuando el radiólogo diagnosticó microcalcificaciones, independientemente de la densidad ($p=0,003$). Sin embargo, alcanzó su valor máximo en el caso de masas en mamas con densidad 4 (desacuerdo del 55% [IC95%: 31,5-76,9%]) (tabla 1).

Los estudios en la literatura científica que tratan este punto no son muy numerosos. Uno de los primeros estudios que documentaba la influencia significativa de la densidad mamaria sobre la tasa de detección de las neoplasias de

mama fue el de Ho y Lam¹¹ en 2003, si bien este estudio usaba uno de los primeros *softwares* del mercado, por lo que los niveles de sensibilidad eran muy bajos.

Estudios posteriores con *softwares* más avanzados muestran similares resultados; así un estudio publicado por el grupo de Malich et al¹² en 2005 evaluó un total de 200 mamografías, 127 de ellas con carcinomas confirmados histológicamente. Dicho estudio también dividió la densidad mamaria en 4 grupos según los patrones de densidad del *American Collage of Radiology's Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS), y encontró los siguientes índices de detección para microcalcificaciones y masas respectivamente: densidad 1: 93,7 y 94,7%; densidad 2: 97 y 96,1%; densidad 3: 66,3 y 79,1%, y densidad 4: 61 y 33,3%, respectivamente. El estudio concluye que las neoplasias que se presentan como microcalcificaciones no se ven afectadas por la densidad mamaria de manera tan importante como las masas, si bien en los tipos 3 y 4 no presentan niveles de sensibilidad aceptables para ninguna de las 2 marcas.

Ese mismo año Brem et al¹³ mostraban diferentes resultados con una muestra de 809 carcinomas mamarios detectados por el CAD dividiendo las mamografía según densidades con la clasificación de BI-RADS en 2 grupos: no densas (donde incluye los tipos 1 y 2,) y densas (donde incluye los tipos 3 y 4). Concluyen que la densidad mamaria no afecta a la sensibilidad global del CAD, siendo del 90% en las no densas y del 88% en las densas, ni afecta a la sensibilidad cuando el carcinoma se manifiesta como microcalcificaciones (95% en no densas y 93% en densas); sin embargo, la densidad afecta a la detección de masas de forma significativa ($p=0,03$) en donde baja del 88% de sensibilidad en las no densas al 79% en las densas.

En comparación con todos ellos, nuestro estudio aporta el tratarse de un estudio prospectivo utilizando un CAD con lectura digital directa que incluye los carcinomas de intervalo, por lo que los resultados de sensibilidad son definitivos. Dicha sensibilidad fue mucho más alta para la marca de microcalcificaciones (98,6% IC95% [96,5-99,7%]), que para la marca masa 83,4% IC95% (81,2-91,7%). Además ponemos de manifiesto que el hecho de que la lesión sea de tipo masa en lugar de microcalcificación aumenta las posibilidades de desacuerdo CAD-radiólogo (OR=0,07; IC95% [0,015-0,333]). Por tanto el CAD podría ayudar a disminuir los errores de detección del carcinoma de mama en estadios muy precoces como el carcinoma in situ, ya que las microcalcificaciones es su hallazgo radiológico más frecuente y es aquí donde el CAD presenta sus mejores resultados¹⁴.

Sin embargo, parece que los algoritmos de detección de masas se mueven en niveles de sensibilidad mucho menores¹⁵. Debido a esto decidimos analizar la marca masa dividiendo los resultados según los 3 hallazgos radiológicos que engloba (asimetrías, distorsiones y masas propiamente dichas) para saber si realmente el CAD es menos sensible en masas o por el contrario su sensibilidad se ve afectada por su escasa detección de los otros 2 hallazgos (asimetrías y distorsiones).

Atendiendo a nuestros resultados, la menor sensibilidad para la marca masa parece debido a que el CAD tiene una baja sensibilidad para marcar los carcinomas manifestados como asimetrías y distorsiones (no marcó el 17,6% (4/21) de los cánceres diagnosticados como distorsiones y el 47,9%

(7/15) de las asimetrías, sin embargo únicamente dejó de marcar el 9,1% de los cánceres manifestados como masas propiamente dichas.

Aunque la muestra no es numerosa, de los 28 carcinomas de intervalo que tuvimos hubo una tendencia incrementada de carcinomas de intervalo a medida que aumenta la densidad mamaria, sin embargo no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los 4 tipos de densidad.

En conclusión, la sensibilidad global del CAD fue similar a los resultados descritos en la bibliografía. La sensibilidad fue mayor en la proyección craneocaudal aunque no significativamente y el 12% de los carcinomas solo se marcó en una proyección a pesar de manifestarse radiológicamente en ambas.

La sensibilidad del CAD fue muy alta para microcalcificaciones, sensibilidad que se mantiene en niveles muy altos en los 4 tipos de densidades, sin embargo, la densidad mamaria afecta mucho más negativamente a la sensibilidad del CAD para la marca masa. El efecto acumulado de ambos factores (tipo de lesión y sensibilidad) provocó que para la marca masa en mamas con densidad 4, la sensibilidad fuera inferior al 50%.

Analizando la marca masa por separado para cada uno de los hallazgos radiológicos que engloba, el CAD solo dejó de marcar el 9,1% de los cánceres manifestados como masas propiamente dichas pero fue muy poco sensible para marcar los otros 2 hallazgos (asimetrías y distorsiones) lo que afectó a la tasa de sensibilidad global de la marca masa. El 50% de los carcinomas de intervalo se produjeron en densidades tipo 4 y el 35,7% fueron marcados previamente por el CAD.

Autorías

Cristina Romero (autor principal) ha redactado el estudio, recogido los resultados y elaborado su análisis.

Celia Varela, responsable del diseño del estudio junto a la Dra. Cristina Romero habiendo aportado ideas de carácter relevante.

Rafael Cuenca, responsable estadístico.

Asunción Almenar ha participado en la recogida de datos junto a la Dra. Romero.

J.M. Pinto ha participado en el análisis e interpretación de los datos junto a la Dra. Romero y Celia Varela.

Miguel Botella, Director de la tesis doctoral a la que pertenece este trabajo. Participante activo del mismo con revisión crítica del manuscrito y aprobación final.

Todos los autores han leído y aprueban la versión final del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tyczynski J, Bray F, Parkin M. Breast cancer in Europe. European Network of Cancer Registries (ENCR). International Agency for Research on Cancer (IARC). 2002;2:481-8.
2. Van der Hoeven J, Krak N, Hoekstra O. 18 fluorodeoxyglucose emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:1253-9.
3. Evans A, Pinder S, Wilson R, Stomper P, Connolly J. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between aphic mammographic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162:1307-11.
4. Tabar L, Gad A, Holmberg L, Ljungquist U. Significant reduction in advanced breast cancer, results of the seven years of mammography screening in Kopparberg, Sweden. *Diagn Imag Clin Med*. 1985;54:158-64.
5. Boyer B, Balleyguier C, Granat O, Hraboz C. CAD in questions/answers. Review of the literature. *Eur J Rad*. 2009;69:24-33.
6. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005;353:1773-83.
7. Skaane P, Hofvind S, Skjennald AL. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology*. 2007;244:708-18.
8. Whitworth A. Breast Density helps predict breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1167-9.
9. American College of Radiology, editor. Computer aided detection in mammography. En: Breast imaging reporting and data system: BIRADS atlas. 4th ed. Reston: American College of Radiology; 2003.
10. Kim SJ, Moon WK, Cho N. Computer-aided detection in digital mammography: comparison of craniocaudal, mediolateral oblique, and mediolateral views. *Radiology*. 2006;241:695-701.
11. Ho WT, Lam PW. Clinical performance of computer-aided detection in digital mammography. *Clin Radiol*. 2003;58:133-6.
12. Malich A, Fischer D, Hansch A, Mirjam F, Petrovitch A, Boettcher F, Marx C, et al. Influence of mammographical density (according to ACR-criteria) on tumour detection using computer-assisted detection (CAD) systems. *J Digit Imagin*. 2005;18:227-33.
13. Brem RF, Hoffmeister JW, Rapelyea JA, Gilat Z, Mohtashemi G, Jindal G, et al. Impact of breast density on computer-aided detection for breast cancer. *AJR*. 2005;184:439-44.
14. Stomper PC, Geradts J, Edge SB, Levine E. Mammographic predictors of the presence and size of invasive carcinomas associated with malignant microcalcification lesions without a mass. *AJR*. 2003;181:1679-84.
15. Houssami N, Given-Wilson R, Ciatto SI. Early detection of breast cancer: overview of the evidence on computer-aided detection in mammography screening. *J Med Imaging Radial Oncol*. 2009;53:171-6.



fundación española de radiología

C/. GOYA, 38 3.ª-IZDA. - TELF. 91 575 26 13 - FAX: 91 576 32 79
28001-MADRID

Los Dres. Luis Donoso Bach y Miguel Ángel López Pino, Presidente y Secretario de la Fundación española de Radiología

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado: **“IMPACTO DE LA DENSIDAD MAMARIA MAMOGRÁFICA EN EL FUNCIONAMIENTO DE UN SISTEMA DE DETECCIÓN ASISTIDO POR ORDENADOR EN UNA UNIDAD DE PATOLOGÍA MAMARIA.”** publicado en Radiología, (2011 nº 53) y cuyos autores son: Romero Castellano C, Varela Núñez C, Cuenca Boy R, Almenar Gil A, Pinto Varela JM y Botella Lopez M., ha quedado finalista en la modalidad de: “Premio al mejor trabajo publicado en la Revista Radiología en el año 2011”.

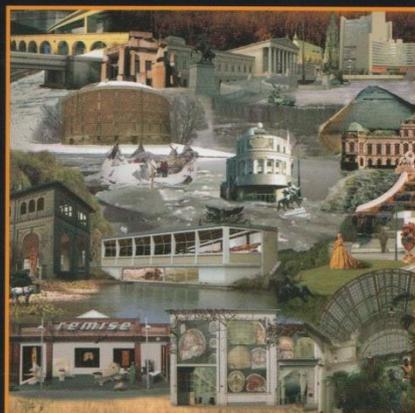
Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Madrid a veintinueve de octubre de dos mil doce.

Dr. Luis Donoso Bach
Presidente de la Fundación

Dr. Miguel Angel López Pino
Secretario de la Fundación

European Radiology Supplements

ECR 2007 / Book of Abstracts / Supplement 1 to Volume 17 / February 2007



ECR 2007 / European Congress of Radiology / March 9–13 / Vienna / Austria

An official journal of the European Society of Radiology

ESR
European Society of Radiology

Scientific Sessions

B-172 14:09

Digital workflow for mammography screening purposes in Denmark
U. *Andersson*; Helsingborg/SE (*robert.ashby@carestreamhealth.com*)

Purpose: To develop and fully utilise IT technology in a digital workflow to benefit mammography screening in Denmark. To improve booking and communication for participants and improved workflow productivity for clinicians, while fulfilling European guidelines for mammography double-blind reading. The project scope included the three regions of Sjælland, Hovedstaden and Midtjylland, representing more than two-thirds of the Danish population.

Methods and Materials: Following a successful bid for Government funding, Ringsted Sygehus in the Sjælland Region of Denmark initiated the development work for a digital workflow module for mammography screening. Other professionals from Hovedstaden and Midtjylland regions were invited to participate to understand how the community can scale and take advantage of a digital workflow. Data captured were input into a research programme, resulting in development of the solution.

Results: A double-blind reading module for radiologists is running in a digital environment, fulfilling European guidelines. Productivity gains include remote reading capabilities, helping to utilise the shortage of expert mammography radiologists and an online portal that allows screening participants to directly cancel and reschedule appointments resulting in reduced administration.

Conclusion: The efficiency of mammography screening workflow has improved with the identification of commonalities and proven efficiency gains between regions. The improvements in administration and productivity will support the Danish government's strategy of full mammography screening across the country by the end of 2008.

B-173 14:18

Screening with digital mammography: Has it increased our rate of biopsy for microcalcifications?

J.M. *Kerr*, G. Hargaden, H.M. Fenlon, M.M. McNicholas, F.L. Flanagan; Dublin/IE

Purpose: To determine the effect of introduction of digital mammography on recall rates, biopsy rates and benign biopsy rates for microcalcifications in a breast cancer screening programme.

Methods and Materials: The BreastCheck (Irish National Breast Screening Programme) database for the period January 2000 to March 2008 was reviewed. The patients recalled to assessment for microcalcifications, those biopsied at assessment for microcalcifications and the biopsy outcome were identified for 2 groups, those who had analogue and digital screening mammographies. Comparison was made between the two groups in terms of recall rates and biopsy rates for microcalcifications, as well as the biopsy outcome.

Results: 44.8 per 1000 patients screened in the analogue group and 36.7 per 1000 patients screened in the digital group were recalled to assessment. 7 per 1000 were recalled for microcalcifications in the analogue group and 8.1 per 1000 in the digital group. 5.1 biopsies were performed per 1000 screened in the analogue group and 5.9 per 1000 in the digital group. In the analogue group, there were 0.01 per 1000 B1, 2.16 per 1000 B2, 0.71 per 1000 B3, 0.15 per 1000 B4 and 2 per 1000 B5 lesions. In the digital group there were 0 B1, 2.74 per 1000 B2, 0.56 per 1000 B3, 0.28 per 1000 B4 and 2.35 per 1000 B5.

Conclusion: The proportion of patients recalled to assessment for microcalcifications is higher in patients screened with digital mammography. The number of biopsies for microcalcifications is also higher. As well as identifying more malignant microcalcifications with digital screening, the benign biopsy rate is increased.

B-174 14:27

Screen detected breast cancers and computer aided detection (CAD) prompting in a multicentre prospective evaluation of CAD in the UK breast screening programme

F.J. *Gilbert*¹, J. James², M.G. Wallis³, C.R.M. Boggis⁴, S.M. Astley⁴, M.G.C. Gillan¹, O.F. Agbaje⁵, S.W. Duffy⁶; ¹Aberdeen/UK, ²Nottingham/UK, ³Cambridge/UK, ⁴Manchester/UK, ⁵London/UK (*f.j.gilbert@abdn.ac.uk*)

Purpose: Computer aided detection (CAD) systems have been developed that use software-based detection algorithms to attract the film reader's attention to potentially abnormal features on a mammogram. Data from CADET II (a multicentre randomised evaluation of single reading with CAD and double reading in the UK breast screening programme) has been analysed to compare reader recall decisions in relation to the accuracy of CAD prompting.

Methods and Materials: Mammograms from 28,204 women attending routine two-view screening mammography were independently double read (DR) and separately single read using CAD (SRCAD). Two experienced radiologists retrospectively reviewed the 227 screen-detected cancer cases prior mammograms

and pathology reports recording the number and location of any CAD marks in relation to the tumour location.

Results: Of the 227 cancers detected complete data were available for 200 (88%) cases. The cancer was marked by CAD in 175/200 (80%) of cases. There were 57 discordant recall decisions by the two reading regimes. Complete prompt data were available in 50 cases. The CAD prompt was correctly placed in 20/25 cases recalled by SRCAD and 17/25 cases where SRCAD did not recall ($P = 0.52$). Tumour characteristics were similar in both groups although slightly more masses and calcifications were recalled by SRCAD than not recalled (23/28) compared to 19/29 ($P = 0.23$).

Conclusion: This suggests that while the single reader is being influenced by CAD, further work is required to understand why prompted tumours are being ignored.

B-175 14:36

Evaluation of the performance of independent expert reading after double reading: is there a higher detection rate of breast cancer in an analysis of 102,744 diagnostic processes?

F.K.W. *Schaefer*, A. Katalinic, P.J. Schäfer, B.M. Order, C. Wefelnberg, W. Jonat, I. Schreier; Kiel/DE (*fschaefer@email.uni-kiel.de*)

Purpose: To determine the performance of expert reading in symptomatic or women at risk. All patients were examined in the project 'quality assurance in breast cancer diagnosis' (the QuaMaDi Project). In Schleswig-Holstein/Germany this process-orientated and comprehensive quality management project was implemented to improve the standard of breast cancer diagnosis.

Methods and Materials: A prospective cohort between 2001 and 2005 with a total of 59,514 patients and 102,744 mammograms was initiated. For independent second reading, the images of mammography ± ultrasound documents were sent to a second radiologist. If results were scored as BI-RADS 4 or 5 and in case of dissent between BI-RADS 1/2 vs 3 vs 4/5, the image materials were sent to expert reading for arbitration purposes. Abnormalities were defined positive, if biopsy findings revealed malignancy and negative if biopsy findings or all examinations turned out to be benign.

Results: According to the study protocol 24,470 cases (23.8%) of all radiological examinations were third-read by expert reading at the reference centre. Expert reading revealed 50 additional cancers (50/1019, 70% by US, 30% by mammography) out of 62,006 cases. That implies 5.2% extra detected cancers by expert reading (2/1000 examinations).

Conclusion: Supplementary expert reading resulted in a significant breast cancer detection rate increase of 5.2%.

B-176 14:45also
EPoS

Sensitivity of a computer-aided detection system (CAD) applied to full field digital mammography (FFDM) based on breast density

C. Romero, I. *Herrera*, C. Varela, A. Almenar, M. Garcia Hidalgo, J. Pinto; Toledo/ES (*babe110100@hotmail.com*)

Purpose: To show the results of a CAD system (R2 Technology, version 5.4) applied to digital mammograms according to breast density in a diagnostic setting.

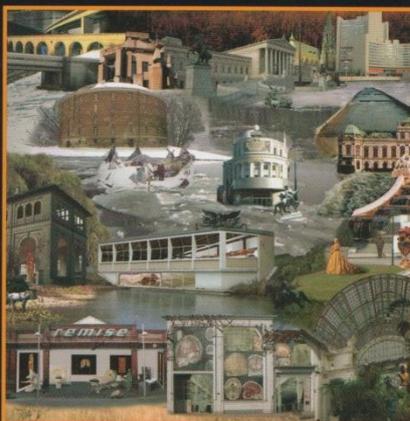
Methods and Materials: This is a 1-year prospective study run by two radiologists' expert on breast imaging (8 and 4 years of experience). They did single reading of 9000 FFDM (MAMMOMAT[®] Novation DR Siemens, Germany) cases, which were reported including the BI-RADS assessment code and the mammographic density (BI-RADS 1-4). In addition, any change in opinion due to CAD results was registered. The BI-RADS 4 and 5 were biopsied. All cancers underwent MRI and histopathology confirmation.

Results: Out of the 9,000 cases, 138 were cancers. The CAD system correctly marked 118 (sensitivity 86.6%, 95% CI = 81.1-90.8), and missed 20 (14.5%). The sensitivity of the CAD system based on breast density was overall 1: 91.2%; 2: 93%; 3: 82%; and 4: 80.2%. Sensitivity for microcalcifications was 1: 100%; 2: 100%; 3: 92.3%; 4: 95%. Sensitivity for mass, asymmetry, and architectural distortion was 1: 93.3%; 2: 87.5%; 3: 78.8%; 4: 63.6%. The false-positive rate was less than 2 per case. 8 to 18 months follow-up were done for detection of new false-negative results.

Conclusion: Breast density did not have a significant effect on the detection of microcalcifications but did on the detection of masses, asymmetry, and architectural distortion. Based on our results, it may be possible to do pre-screening in BI-RADS 1 and 2 density cases. We will complete the study by doing a 2-year follow-up to determine any additional false-negative results.

European Radiology Supplements

ECR 2007 / Book of Abstracts / Supplement 1 to Volume 17 / February 2007



ECR 2007 / European Congress of Radiology / March 9–13 / Vienna / Austria

An official journal of the European Society of Radiology

ESR
European Society of Radiology

Scientific and Educational Exhibits

C-083

Digital breast tomosynthesis: Approaching mammographic challenges

C. Malhaire¹, F. Thibault¹, C. Dromain², A. Tardivon¹, C. Baileyaiguier², A. Athanasiou¹, C. El Khoury¹, L. Ollivier¹; ¹Paris/FR, ²Villejuif/FR (caroline.malhaire@curie.net)

Learning Objectives: To learn the basic principle of digital tomosynthesis. To understand the expected advantages and current clinical issues. To illustrate these through a panel of clinical cases investigated in a research study in the diagnostic setting.

Background: A limitation of mammography comes from the overlaid breast tissue on projection views of the breast where a lesion may be obscured. Obtaining 3D imaging of the breast may help visualize abnormal findings. A series of 150 patients was prospectively investigated using one MLO-view digital breast tomosynthesis. Diagnostic performance was compared with that of standard digital mammography and breast ultrasound.

Imaging Findings: Tomosynthesis best helped characterize masses' margins. Asymmetric densities were well identified. Multiple, as well as one-view only, lesions were more easily localized. Microcalcifications were correctly detected with perception of their distribution within the breast. As a limitation, lesion detection could be impaired in very dense breast parenchyma with almost no fatty contrast.

Conclusion: Digital tomosynthesis offers a detailed 3D visualization of the breast, thereby gaining useful information relative to standard mammography. Wider clinical evaluation will define the situations best served by this new tool.

Results: The introduction of DM meant a reduction in tumour size at diagnosis for carcinomas T1 ($p = 0.02$). This was also the case following the addition of CAD. There were no statistically significant differences between the three diagnostic imaging techniques for the distribution of imaging findings, although a 9% increase in the detection rate for microcalcifications was noted.

Conclusion: The digitalisation of mammography and the later introduction of CAD meant a non significant improvement in breast cancer detection rate ($p=0.06$) at our Unit. Nevertheless, a significant reduction in tumour size upon diagnosis was observed with an overall increase in T1 carcinomas ($p = 0.02$).

C-084

Mammographic density estimation: Comparison among BI-RADS

categories - a semi-automated software and a fully automated one
A. Tagliafico, G. Tagliafico, C. Martinoli, S. Tosto, M. Calabrese; Genoa/IT (alberto.tagliafico@tele2.it)

Purpose: Although breast density is considered a strong predictor of breast cancer risk, its quantitative assessment is difficult. The aim of our study is to calculate breast density with a semi-automated and a fully automated software and compare it with quantitative BI-RADS standards

Methods and Materials: A data set of 180 mammograms was evaluated with the semi-automated software, the fully-automated one and BI-RADS quantitative assessment. Intra- and inter-observer variability of three readers who used the semi-automated software was calculated. The mean of these values was used as a reference standard and correlated with BI-RADS evaluation made by two blinded radiologists. Comparison between the semi-automated software and the fully automated was studied with Bland-Altman statistics.

Results: Intra- (reader 1: $k=0.73$; reader 2: $k=0.75$; reader 3: $k=0.65$) and inter-observer (reader 1 vs reader 2: $k=0.75$; reader 2 vs reader 3: $K=0.81$; reader 3 vs reader 1: $k=0.75$) variability for the semi-automated software among three readers were good and correlated with BI-RADS evaluation made by the two radiologists ($r=0.65$ $p < 0.01$). The fully automated software eliminated intra- and inter-observer differences, correlated with BI-RADS categories ($r=0.61$ $p < 0.01$) and can replace the semi-automated one.

Conclusion: Our study demonstrates that automated estimation of breast density is feasible, eliminates subjectivity and is more accurate than BI-RADS quantitative evaluation. CLINICAL RELEVANCE/APPLICATION: A fully-automated estimation of breast density is feasible, eliminates subjectivity and can be used not only for research purposes but also in the daily practice.

C-085

Impact of the introduction of digital mammography and a computer-aided diagnosis system (CAD), on a multidisciplinary breast unit

C. Romero, M. G. Hidalgo, C. Varela, A. Almenar, I. Herrera, J. Pinto; Toledo/ES (mabeigha@gmail.com)

Purpose: To evaluate the impact that the introduction of digital mammography (DM) first, and a computer-aided diagnosis (CAD) system later, had on breast cancer diagnostic rate at a multidisciplinary breast unit.

Methods and Materials: We conducted a retrospective study that looked at 4164, 4204, and 4315 mammograms for 3180, 4034, and 4117 women for the first six months of 2003, 2006, and 2007, respectively. We reviewed the images and reports for all cases in the study. Only cases with diagnostic imaging features suggestive of malignancy were included. X2 tests were carried out using SPSS after the sample's homogeneity was proved. We calculated total number of carcinomas (including in situ carcinomas), their histological patterns and size, and interventional procedures' rate. We describe the comparative results for each of the three study periods, which relate to diagnostic imaging by conventional mammography, DM, and CAD with DM, respectively.

VOL. IX N.º 2/2008

Diagnóstico por la imagen

Cáncer de mama



PUBLICACIONES PERMANYER

Diagnóstico por la imagen

Publicación de la Sociedad Española de Radiología Médica

Fundada por
Conchita Brú en 1999

Volumen IX, número 2, 2008
ISSN: 1576-1991

EDITOR-JEFE

Luis Donoso Bach

*Director del Centro de Diagnóstico por la Imagen Clínic (CDIC)
Hospital Clínic. Barcelona*

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Nicolau Molina

Servicio de Radiología. Hospital Clínic. Barcelona

José María García Santos

Editor Jefe de la revista Radiología

Francisco Lomeña Caballero

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic. Barcelona

Luis Cerezal Pesquera

Editor de Radiología Musculoesquelética de la revista Radiología

Luis Pina Insausti

Editor de Radiología de Mama de la revista Radiología

COORDINADOR DE ESTE NÚMERO

Luis Pina Insausti

Departamento de Radiología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

COLABORADORES DE ESTE NÚMERO

Pilar Alonso Bartolomé

Marina Álvarez Benito

Luis Apesteguía Ciriza

Julia Camps Herrero

María Cara García

María José García Ortega

José Antonio López Ruiz

Antonio Mariscal Martínez

Maite Mellado Rodríguez

Joaquín Mosquera Osés

Elisa Operé Salas

Luis Pina Insausti

Cristina Romero Castellano

Celia Varela Nuñez

Manuel Vázquez Caruncho

Alfonso Vega Bolívar

Gerardo Zornoza Celaya



PUBLICACIONES PERMANYER



© 2008 P. Permanyer
Mallorca, 310 - 08037 Barcelona
Tel.: 93 207 59 20 Fax: 93 457 66 42
E-mail: permanyer@permanyer.com

Dep. Legal: B-12.594/2000
Ref.: 1336AM072



Impreso en papel totalmente libre de cloro
Impresión: Comgrafic



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Reservados todos los derechos.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevarsen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Diagnóstico por la imagen

VOLUMEN IX, NÚMERO 2, 2008

Sumario

Editorial. Controversias en el diagnóstico por la imagen de la mama.....	5
Editorial. Algunos hitos en la historia del tratamiento del cáncer de mama y sus implicaciones.....	9
Influencia de un sistema de ayuda a la detección por ordenador (CAD) en la mamografía de cribado.....	12
Comparación de la lectura simple con un sistema de ayuda a la detección por ordenador (CAD) frente a la doble lectura en la mamografía de cribado: análisis de 231.221 mamografías.....	14
Relación entre exploraciones con resonancia magnética de mama y evolución tras tratamiento conservador con radioterapia en pacientes con carcinoma infiltrante de mama precoz o carcinoma ductal <i>in situ</i>	16
Estudio clínico aleatorizado comparando la localización radiodirigida (ROLL) con la guía para la exéresis de lesiones ocultas de mama.....	18
Efecto del cribado con mamografía a los 40 años de edad sobre la mortalidad por cáncer de mama al cabo de 10 años de seguimiento: un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria.....	20
El valor de la mamografía y ecografía mamaria normales para evitar la biopsia ante una masa palpable.....	22
La densidad mamográfica y el riesgo y detección del cáncer de mama.....	24
¿Debe realizarse necesariamente biopsia quirúrgica tras una biopsia percutánea con diagnóstico benigno y concordante de papiloma?.....	25
El resultado de neoplasia lobular en biopsia con aguja gruesa no requiere ampliación quirúrgica.....	27
Cribado ecográfico en mujeres con mamas densas y mamografías negativas: evidencia del incremento en la detección de cáncer y resultados falsos positivos, y coste asociado.....	29
Resonancia magnética en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama. ¿Hay cambios en la detección precoz del cáncer de mama?.....	31
Terapias de ablación útiles para el tratamiento de enfermedades malignas de la mama.....	33
Precisión diagnóstica de la mamografía digital versus analógica: análisis exploratorio de subgrupos de población seleccionados en el DMIST.....	35
Características de las lesiones y de los pacientes que progresaron a malignidad tras el diagnóstico de lesión probablemente benigna en mamografía.....	37
Resultados a largo plazo de la extirpación percutánea con control ecográfico de fibroadenomas.....	39

Influencia de un sistema de ayuda a la detección por ordenador (CAD) en la mamografía de cribado

Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. Fenton JJ, Taplin SH, Carney PA, et al. N Engl J Med. 2007;356:1399-409

Discusión

En los últimos años, la mamografía digital ha surgido con la intención de superar las limitaciones de la mamografía analógica. Esto ha permitido una nueva dimensión diagnóstica con posprocesado de la imagen y el uso del diagnóstico asistido por ordenador (CAD) entendiéndose por tal, «el diagnóstico hecho por un radiólogo que usa como "segunda opinión" el resultado de un análisis realizado mediante ordenador para así proporcionar un diagnóstico final»¹ (Fig. 1).

Se sabe que el 10-20% de los cánceres de mama podrían ser detectados con anterioridad. Las causas de dichos errores pueden deberse a errores de percepción o a errores de mala interpretación. Los algoritmos CAD ayudan a los radiólogos a reducir los descuidos en la observación mediante la identificación de áreas que pueden justificar una segunda revisión.

Numerosos ensayos clínicos prospectivos han demostrado en estos dos últimos años el aumento de la sensibilidad en la detección del cáncer y de la tasa de rellamadas en los programas de cribado tras el uso del CAD². También retrospectivamente se ha puesto en evidencia su utilidad para detectar cánceres perdidos³. Sin embargo, en marzo de 2007 se publica el artículo del Dr. Fenton que genera un punto de inflexión.

En este estudio retrospectivo, el autor pretende medir el impacto de la incorporación de sistemas CAD a la lectura de mamografías realizadas en campañas de cribado.

Para ello analiza 429.345 mamografías realizadas en 43 centros diferentes desde el año 1998 al 2002, de las cuales sólo 31.118 fueron leídas con CAD, ya que 7 centros comenzaron a utilizar CAD en este periodo; por tanto, la muestra real es muy similar a la que manejan otros autores con resultados contrapuestos a los que en este artículo se muestran².

El estudio compara los resultados de sensibilidad, especificidad, tasa de detección de cáncer y biopsias realizadas antes y después del uso del CAD. La metodología del trabajo nos parece correcta; no obstante, existen algunos fallos dignos de mención, tales como:

- El análisis más correcto de los beneficios del CAD compara la lectura simple con CAD frente a la doble lectura utilizada en todas las campañas de cribado³.

- El aumento de la tasa de detección del cáncer de 4,15/1.000 a 4,20 no resultó estadísticamente significativo ($p = 0,90$); sin embargo, la mayoría de los autores opinan que la influencia del CAD se mide mejor mediante el tamaño tumoral y estadificación final, ya que el uso del CAD permite la detección más precoz de los tumores disminuyendo los carcinomas de intervalo⁴. Por tanto, nos parece que la tasa de detección no es una forma adecuada de análisis en este caso.
- El periodo de entrenamiento de lectura con CAD fue insuficiente para familiarizarse con la detección de los falsos positivos, y es quizás éste el motivo que explicaría la alta tasa de rellamadas y biopsias ($> 19,7\%$ [$p < 0,001$]) no proporcional en su caso al aumento de sensibilidad que detectan (sólo el 3,6% [$p = 0,32$]), al contrario de lo que exponen otros autores⁵. Como resultados también presenta una disminución estadísticamente significativa de la especificidad en un 3%.
- El análisis estadístico mediante curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) se hizo utilizando la escala BI-RADS, lo que desde nuestro criterio es inadecuado ya que no es una escala ordinal sino categórica y tiene mucha variabilidad dependiente del radiólogo.
- La experiencia de los radiólogos medida por volumen de lectura tampoco queda clara, ya que si 38 radiólogos leyeron 31.186 casos en 18 meses, sale un volumen de lectura de 547 casos cada uno, lo que nos parece bastante insuficiente.

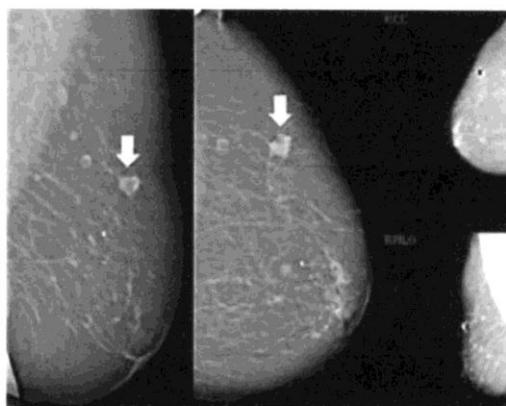


Figura 1. Nódulo espiculado en cuadrante superoexterno de mama derecha (flecha) marcado por el CAD (asterisco). Carcinoma ductal infiltrante.

- Por otro lado, el desarrollo rápido de la alta tecnología hace que las versiones de *software* mejoren, permitiendo en los últimos años la lectura en mamografía digital directa (sin placa) desarrollada posteriormente al año 2002, fecha en la que concluye el estudio de Fenton.

Conclusión

El artículo concluye, con las limitaciones previamente comentadas, lo siguiente:

- La utilización del CAD disminuye la precisión de la interpretación de las mamografías de cribado.

El aumento de biopsias generado por el empleo del CAD no se asocia claramente a una detección mejorada de cáncer de mama invasivo.

Se trata, por tanto, de un artículo polémico que contradice a otros sobre este mismo tema. Son necesarios más estudios prospectivos para valorar los beneficios del CAD, utilizando radiólogos expertos y con un periodo de seguimiento adecuado.

Bibliografía

1. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Breast cancer in Europe. European Network of Cancer Registries (ENCR), International Agency for Research on Cancer (IARC). 2002;2: <http://encr.com.fr/breast-factsheets.pdf>.
2. Dean JC, Ilvento CC. Improved cancer detection using computer-aided detection with diagnostic and screening mammography: prospective study of 104 cancers. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:20-8.
3. Gromet M. Comparison of computer-aided detection to double reading of screening mammograms: review of 231,221 mammograms. *AJR.* 2008;190:854-9.
4. Cupples TE, Cunningham JE, Reynolds JC. Impact of computer-aided detection in a regional screening mammography program. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:944-50.
5. Morton MJ, Whaley DH, Brandt KR, et al. Screening mammograms. Interpretation with computer-aided detection - prospective evaluation. *Radiology.* 2006;239:375-83.

Cristina Romero Castellano¹
Celia Varela Nuñez²

¹Unidad de Patología Mamaria
Hospital Virgen de la Salud
Toledo

²Área de Tecnología de la Información
Servicio de Salud de Castilla La Mancha



Comparación de la lectura simple con un sistema de ayuda a la detección por ordenador (CAD) frente a la doble lectura en la mamografía de cribado: análisis de 231.221 mamografías

Comparison of computer-aided detection to double reading of screening mammograms: review of 231,221 mammograms. Gromet M. AJR. 2008;190:854-9

Discusión

Con la publicación del artículo de Fenton¹ sobre la aplicación del diagnóstico asistido por ordenador (CAD) a un programa de cribado, el uso de éste quedó en entredicho.

Eran numerosos los estudios prospectivos y retrospectivos hasta ese momento que defendían la utilidad de este algoritmo matemático^{2,3}, por lo que se estaban realizando grandes esfuerzos para avanzar tecnológicamente hacia versiones cada vez más sensibles y específicas (Fig. 1). A partir del artículo de Fenton, es sin duda Gromet el que plantea de nuevo la utilidad de este sistema de lectura intentando evitar los errores cometidos por Fenton.

En este estudio retrospectivo, el autor analiza 231.221 mamografías de cribado realizadas desde enero de 2001 a diciembre de 2005, teniendo en cuenta que, en el año 2003 este equipo de radiólogos comienza a utilizar la lectura simple con CAD, en lugar de la doble lectura.

Al contrario de lo que ocurrió en el artículo de Fenton¹, en este caso las muestras son similares en número (112.413 con doble lectura frente a 118.808 de lectura simple más CAD), y además toma como premisa inicial incluir sólo aquellos radiólogos que desde el año 2001 estaban participando en esta campaña de cribado realizando doble lectura (9 radiólogos); por tanto, el volumen anual de lectura de los mismos sale aproximadamente 8,895 (rango de 4.459-15.281). De igual modo, observamos que, tras las críticas a Fenton sobre el escaso entrenamiento en lectura con CAD que aportaban la mayoría de los radiólogos, Gromet especifica que el promedio de estudios leídos con CAD para entrenamiento fue de 12,137 (rango 7.128-24.778).

El estudio compara los resultados de sensibilidad, especificidad, tasa de rellamadas, valor predictivo positivo y tasa de detección de cáncer para ambas formas de lectura mamográfica, tal y como aconsejan otros autores³, pero incluye también los resultados de la lectura simple del primer radiólogo. De este modo, podemos llegar a comparar los resultados de los tres sistemas de lectura (simple, doble y simple más CAD).

Como resultados, la lectura simple con CAD fue ligeramente más sensible que la doble lectura (90,4 vs 88,0%), si bien la diferencia no fue esta-

disticamente significativa ($p = 0,20$). La tasa de rellamadas sí que disminuyó significativamente al pasar de doble lectura a simple más CAD (11,9 vs 10,6% $p = 0,0001$).

Si la comparación la realizamos con los datos de la lectura simple del primer radiólogo, el incremento de la sensibilidad al usar el CAD (81,4 vs 90,4%) sí resulta estadísticamente significativo, si bien se ve incrementada significativamente la tasa de rellamadas de 10,2 a un 10,6 ($p = 0,0001$), incremento que, en nuestra opinión, es muy inferior al aumento de sensibilidad del 9% que se consigue.

Aunque la metodología nos parece correcta, echamos en falta que no se aporten datos sobre el tamaño tumoral, ni tampoco sobre la histología de los cánceres detectados, con lo que no podemos saber si, como sostienen otros autores, la mayor utilidad del CAD es la detección más precoz de los tumores disminuyendo los carcinomas de intervalo⁴.

Por último, la lectura con CAD no es directa sino en placa, lo que podría influir en los resultados con una disminución de la sensibilidad.

Conclusión

Este artículo de nuevo pone de manifiesto, tras las críticas del artículo de Fenton, que la lectura simple más CAD es superponible a la doble lectura y que la tasa de rellamadas, si bien aumenta, este incre-

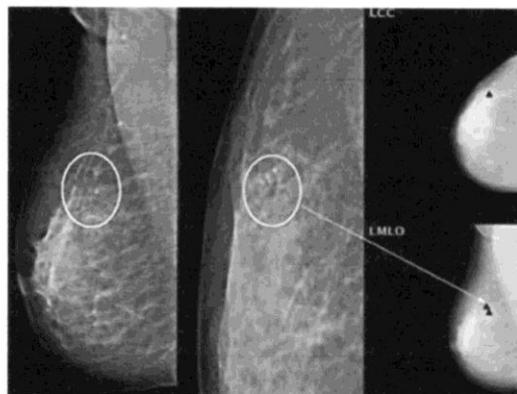


Figura 1. Microcalcificaciones agrupadas heterogéneas en cuadrantes superiores de mama izquierda marcadas por el CAD (triángulo). Carcinoma *in situ*.

mento no resulta significativo si la lectura la realizan radiólogos expertos. No obstante, son necesarios estudios prospectivos en digital directo y con el seguimiento adecuado para determinar la utilidad del CAD y su efecto sobre el tamaño tumoral.

Bibliografía

1. Fenton JJ, Taplin SH, Carney PA, et al. Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. *N Engl J Med.* 2007;356:1399-409.
2. Ko JM, Nicholas MJ, Mendel JB. Prospective assessment of computer-aided detection in interpretation of screening mammography. *Am J Roentgenol.* 2006;187:1483-91.
3. Morton MJ, Whaley DH, Brandt KR, et al. Screening mammograms. Interpretation with computer-aided detection – prospective evaluation. *Radiology.* 2006;239:375.
4. Cupples TE, Cunningham JE, Reynolds JC. Impact of computer-aided detection in a regional screening mammography program. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:944-50.

Cristina Romero Castellano¹
Celia Varela Nuñez²

¹Unidad de Patología Mamaria
Hospital Virgen de la Salud
Toledo

²Área de Tecnología de la Información
Servicio de Salud de Castilla La Mancha



COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. C Varela, **C Romero**, JM Pinto
“Integración de un sistema de ayuda a la detección por ordenador en un departamento de mamografía digital”. X Congreso Nacional de Información de Salud. Inforsalud 2007. Madrid, marzo 2007.
2. **C Romero**, C Varela, JM Pinto, M Botella.
“Aportación para el diagnóstico de cáncer de mama de la implantación de un Sistema CAD en nuestra unidad”. X Congreso Nacional de la SEDIM. Tarragona, mayo 2007
3. **C Romero**, C Varela, JM Pinto, M Botella.
“Impacto de la digitalización de la mamografía en un servicio de radiología digitalizado”. X Congreso Nacional de la SEDIM. Tarragona, mayo 2007.
4. **C Romero**, C Varela, JM Pinto.
“Sensibilidad de un sistema de detección asistido por ordenador (CAD) en mamografía digital directa, atendiendo a la densidad mamaria. Valoración de su uso como herramienta de pre-cribado”. XXIX Congreso Nacional de la SERAM. Sevilla, mayo 2008.
5. **C Romero**, C Varela, JM Pinto.
“Evolución de los falsos positivos de un sistema de detección asistido por ordenador (CAD) para mamografía digital”. XXX Congreso Nacional de la SERAM. A Coruña, mayo 2010.
6. **C Romero**, C Varela, JM Pinto, M Botella.
“Evolución global de un CAD en una unidad diagnóstica tras dos años de seguimiento”. XXX Congreso Nacional de la SERAM. A Coruña, mayo 2010.
7. **C Romero**, C Varela.
“Impact of the introduction of Digital Mammography and a Computer-aided Diagnosis Multidisciplinary Breast Unit.” RSNA. Chicago, diciembre 2010.
8. **C Romero**, V Varela.
“Contribution of computer-aided detection (CAD) systems applied to digital mammograms with direct digital reading in a breast pathology unit in the detections of intervals carcinomas.” ESR. Viena, January 2011.



La Sociedad Española de Informática de la Salud, S.E.I.S.

CERTIFICA ,

Que en la Sesión Científica 6, el jueves 8 de marzo, a las 12.00 horas, durante el *X Congreso Nacional de Informática de la Salud, INFORSALUD'2007*, celebrado en el Hotel Auditorium, los días 6, 7 y 8 de marzo de 2007, se ha presentado el trabajo: **“INTEGRACIÓN DE UN SISTEMA DE AYUDA A LA DETECCIÓN POR ORDENADOR EN UN DEPARTAMENTO DE MAMOGRAFÍA DIGITAL”**, en la modalidad de *Comunicación oral*.

Autores:

C. Varela, J. Jiménez, J.P. de Ruz, C. Romero, JM. Pinto, A. Rodríguez

Y para que conste, expido el presente certificado en Madrid, a 8 de marzo de 2007



 **CONGRESO** de la
Palacio Ferial y de Congresos
10-12 de Mayo
de 2007
TARRAGONA

**Sociedad Española de
Diagnóstico por Imagen de la Mama**

DIPLOMA

*A favor de Cristina Romero, Asunción Almenar, Celia Varela, Purificación Calvo, Isabel Herrera, Jose M^a Pinto por su Comunicación Oral:
"Impacto de la digitalización de la mamografía en un servicio de radiología digitalizado" en el
"X Congreso Nacional de la SEDIM "
celebrado en
Tarragona del 10 al 12 de Mayo de 2007*


José Antonio López Ruiz
(Presidente de la SEDIM)

 **CONGRESO** de la
Palacio Ferial y de Congresos
10-12 de Mayo
de 2007
TARRAGONA

**Sociedad Española de
Diagnóstico por Imagen de la Mama**

DIPLOMA

*A favor de Cristina Romero, Asunción Almenar, Celia Varela, Isabel Herrera, Purificación Calvo, Ana Valentín por su Comunicación Oral:
"Aportación para el diagnóstico del cáncer de mama de la implantación de un sistema CAD en nuestra unidad" en el
"X Congreso Nacional de la SEDIM "
celebrado en
Tarragona del 10 al 12 de Mayo de 2007*

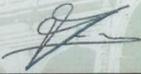

José Antonio López Ruiz
(Presidente de la SEDIM)

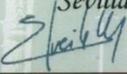
 **XXIX** de la **SERAM**
CONGRESO NACIONAL

SEVILLA
del 23 al 26 de mayo 2008

DIPLOMA

A favor de *Isabel Herrera Herrera, Cirstina Romero Castellano, Celia Varela Núñez, Asunción Almenar Gil, Purificación Calvo Azabarte, Eduardo Fandiño Benito*
por su trabajo titulado
"SENSIBILIDAD DE UN SISTEMA DE DETECCIÓN ASISTIDA POR ORDENADOR (CAD) EN MAMOGRAFÍA DIGITAL DIRECTA ATENDIENDO A LA DENSIDAD MAMARIA. VALORACIÓN DE SU USO COMO HERRAMIENTA DE PRE-CRIBADO"
que ha obtenido la calificación de *"Cum Laude"* en el
"XXIX Congreso Nacional de la SERAM"
celebrado en
Sevilla del 23 al 26 de Mayo de 2008


Dr. Francisco Tardaguila
Presidente de la SERAM


Dr. Eduardo Fraile
Presidente del Comité Científico

30 Congreso Nacional
seram
Sociedad Española de Radiología Médica

A Coruña
28-31 mayo 2010
27 mayo
Cursos Precongreso

Diploma a favor de:

Alejandro Perez Martinez	Cristina Romero Castellano	Alejandro Pérez Martínez
Virginia Segur Nieto	Asunción Almenar Gil	Jose María Pinto Varela

Por su Presentación Póster Electrónico:

"EVOLUCIÓN DE LOS FALSOS POSITIVOS (FPs) DE UN SISTEMA DE DETECCIÓN ASISTIDA POR ORDENADOR (CAD) PARA MAMOGRAFÍA DIGITAL"

En el **30 Congreso Nacional de la SERAM**
Celebrado en A Coruña. Del 28 al 31 de mayo de 2010


Dr. Luis Martí-Bonmatí
Presidente Comité Organizador


Dr. Fermín Sáez Garmendia
Presidente Comité Científico

30 Congreso Nacional
SERAM
Sociedad Española de Radiología Médica

A Coruña
28-31 mayo 2010
27 mayo
Cursos Precongreso

Diploma a favor de:

Cristina Romero Castellano

Celia Varela Nuñez

Virginia Segur Nieto

Asunción Almenar Gil

Claudia Rosmery Caracela Zeballos

María Jesús Adán Martín

Por su Comunicación Oral:

"EVALUACIÓN GLOBAL DE UN CAD EN UNA UNIDAD DIAGNÓSTICA TRAS DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO"

En el **30 Congreso Nacional de la SERAM**
Celebrado en A Coruña. Del 28 al 31 de mayo de 2010



Dr. Luis Martí-Bonmatí
Presidente Comité Organizador



Dr. Fermín Sáez Garmendia
Presidente Comité Científico



SERAM
Sociedad Española de Radiología Médica

this similar study cohort.

SSE02-05 • 3:40 PM

Impact of the Introduction of Digital Mammography and a Computer-aided Diagnosis System (CAD) on a Multidisciplinary Breast Unit

M. Garcia-Hidalgo Alonso, SR, MD, Toledo, Spain • C. Romero • C. Varela • A. Almenar • I. Herrera • J.M. Pinto (mabelgha@gmail.com)

CLINICAL RELEVANCE/APPLICATION: The implementation of new technologies (digital mammography followed by CAD) in breast units is essential to improve detection rates of breast cancer.

PURPOSE: Assess the impact on breast cancer diagnosis of the implementation of a digital mammography unit with specific work stations, as well as a computer-aided diagnosis (CAD) system 1 year later.

METHOD AND MATERIALS: We conducted an unmatched retrospective study (different mammograms in each period); 12,684 mammograms were carried out from January to July in 2003, 2006, and 2007 and subsequently analysed. In all cases, 2 projections of each breast were taken. If necessary, additional tests were performed; these included histological confirmation of all cancers and MRI for final staging. The findings were classified using BI-RADS; all findings classified as BI-RADS 3 that had recently appeared or scored higher were rescheduled for an ultrasound. All patients with BI-RADS 4 and 5 underwent percutaneous biopsy as well as MRI for final staging of carcinoma. We present the comparative results of the 3 technologies from 6 months of study: conventional mammography, digital mammography and digital mammography with CAD.

RESULTS: Sample Homogeneity: The analysis included a total of $n=12,684$ mammograms carried out from January to July 2004 ($n_1=4164$), 2006 ($n_2=4205$), and 2007 ($n_3=4315$). No statistically significant differences were found in the 3 samples. The distribution was later analysed according to age, where the mean age was 51 years. No statistically significant differences were found and, therefore, the samples were considered homogeneous. Study Results: The introduction of digital mammography increased the detection rate for breast cancer, although this difference was not statistically significant. The rate of carcinoma in situ increased 10.3% with conventional mammography, 14.5% in digital, 17.8% with CAD, with the CAD data being statistically significant. When the effect on tumour size was analysed, we found a statistically significant decrease in tumour size at diagnosis of 69.2% versus 73% and 77.8%, respectively.

CONCLUSION: The implementation of new technologies, such as digital mammography followed by CAD in our unit has increased the overall detection rates of breast cancer. The detection rate of carcinoma in situ increased significantly with CAD. Tumour size also decreased significantly.

DILIGENCIA: Para hacer constar que la

SSE02-06 • 3:50 PM

US BI-RADS 4 Lesions: Value of Real Time Gray Scale Contrast-enhanced Ultrasonography in Differential Diagnosis

P. Xu • Y. Wang, MD, Shanghai, China • L. Fu • X. Wang (ppingx@126.com)

CLINICAL RELEVANCE/APPLICATION: CEUS has a potential role in making better diagnostic and therapeutic plan of breast neoplasm.

PURPOSE: To prospectively investigate the value of real-time gray scale contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in differential diagnosis of ultrasonographic (US) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) category 4 recommended for breast masses.

METHOD AND MATERIALS: 31 patients with 31 breast lesions underwent conventional ultrasonography (US), which were categorized as BI-RADS 4. At CEUS, the tumor size, enhancement pattern, time-intensity curve and contrast parameters were then observed and analyzed. Two other investigators blinded to sonographic findings made the assessment on the CEUS

EPOS™

Electronic Presentation Online System

Confirmation of Presentation

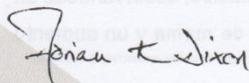
This is to officially confirm that

**A. Perez Martinez, C. C. Romero, C. Varela, A. Almenar, V. Segur Nieto, J. M. Pinto;
Toledo/ES**

presented the electronic poster entitled

**Contribution of a Computer-Aided Detection (CAD) system applied to digital mammograms
with direct digital reading in a breast pathology unit in the detection of interval carcinomas.**

within the Electronic Presentation Online System (EPOS™)
of the European Society of Radiology. The presentation is available
at www.myESR.org/epos and can be cited through this unique DOI:
10.1594/ecr2011/C-1039



Prof. Adrian K Dixon
Chairman of the ESR Publication Committee

Vienna, January 2011

