

ISSN 1668-2769



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Tomosíntesis digital para el diagnóstico de cáncer de mama

Digital Tomosynthesis in breast cancer diagnosis

Esta es una Actualización del
Informe Técnico Breve N° 046.
Agosto de 2013

Informe Técnico Breve N° 049

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Febrero 2016

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Dolores Macchiavello
Dr. Ariel Bardach
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. La selección de las tecnologías a evaluar se realiza en forma conjunta entre el IECS y las entidades participantes.

Conflicto de interés: ninguno

Informe Técnico Breve: este modelo de informe constituye una evaluación preliminar sobre una tecnología determinada concentrada en su eficacia, efectividad y seguridad. Está basado en una búsqueda bibliográfica y una clasificación y síntesis de las evidencias obtenidas y no implica necesariamente una elaboración propia de datos ni análisis de datos locales. De considerarse necesario, estos informes pueden ser una evaluación preliminar previa a la realización de una Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe Técnico Breve N° 049

Tomosíntesis digital para el diagnóstico de cáncer de mama.

Fecha de realización: Febrero de 2016.
ISSN 1668-2769

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente reproducido para fines educativos y sin fines de lucro. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Este documento es un informe técnico del Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Macchiavello D, Bardach A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Tomosíntesis digital para el diagnóstico de cáncer de mama***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe Técnico Breve N° 049, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

Tomosíntesis digital para el diagnóstico de cáncer de mama

Introducción

En el año 2012 según el Ministerio de Salud la incidencia de cáncer de mama en Argentina fue de 19.386 casos.

La técnica más utilizada para su diagnóstico es la mamografía, con baja sensibilidad (80%).

Se propone a la tomosíntesis digital mamaria (TDM) como tecnología de rastreo y diagnóstico de patología mamaria, postulándose una mayor definición y localización de las lesiones.

Tecnología

La TDM consta de un sistema rotacional de rayos X. Las imágenes procesadas logran reconstruir la mama en tres dimensiones (3D).

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la tomosíntesis digital mamaria para el rastreo y diagnóstico de cáncer de mama.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD) en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud.

Resultados

Para el siguiente informe se incluyeron cuatro RS, un estudio retrospectivo multicéntrico, cuatro GPC y diez PC.

Rastreo:

En el año 2015, una RS incluyó siete estudios con gran cantidad de pacientes (de 13.000 hasta 450.000) sobre TDM. Sólo en tres se encontró una diferencia significativa entre 2D vs 2D+TDM en la tasa de detección de cáncer por cada 1.000 mujeres evaluadas (4,9 vs. 6,3; $p=0,035$), (4,2 vs. 5,4; $p<0,001$) y (7,1 vs. 9,4; $p<0,001$). Tres estudios evaluaron la anatomía patológica, sólo uno encontró resultados estadísticamente significativos ($p=0,004$) pero con una mayor tasa de biopsia para 2D+TDM (19,3) vs 2D (18,1) por 1.000 mujeres evaluadas. Como eventos adversos, la exposición a radiación de 2D+TDM es el doble.

Un estudio retrospectivo multicéntrico publicado en el año 2015 ($n=7.060$) comparó 2D vs 2D+TDM, así como 2D vs 2D *sintética* +TDM. Para 2D *sintética* + TDM, la sensibilidad fue 88% (IC95% 86%-90%) y la especificidad fue de 71% (IC95% 69%-73%) y para 2D+TDM la sensibilidad fue de 89% (IC95% 87%-91%) y su especificidad 69% (IC95% 67%-71%). La

especificidad fue significativamente más alta en los dos grupos con TDM ($p < 0,001$).

Diagnóstico:

En el año 2014, una RS incluyó 11 estudios (2.475 mujeres) para comparar TDM vs mamografía digital en el rastreo y diagnóstico de cáncer de mama en mujeres con sospecha clínica, obteniendo una sensibilidad entre 69% y 100% para TDM y una especificidad entre 54% y 100%. Los estudios alcanzaron un cociente de probabilidad negativo (LR) $< 0,2$, con una alta capacidad de confirmación diagnóstica. El área bajo la curva (ABC) fue mejor al combinar la TDM+2D (ABC 0,96; IC95% 0,95-0,97).

En el año 2014, se realizó una RS para evaluar TDM. Para el diagnóstico, se incluyeron seis estudios ($n=1.355$). Uno de los estudios ($n=354$) comparó la TDM+2D con un ABC de 0,93 (IC95% 0,91 -0,95) vs la mamografía magnificada + 2D con ABC de 0,87 (IC95% 0,83-0,91: $p=0,0014$). Otro evaluó 310 lesiones donde la sensibilidad diagnóstica para cánceres invasivos aumentó con la TDM, aumentando el ABC entre 12% y 21% ($p < 0,001$). Un tercer estudio evaluó 123 imágenes donde ABC aumentó tanto para la 2D *sintética* como para la 2D+TDM (DM 0,022 y 0,05 respectivamente).

Guías de práctica clínica

Las seis GPC evaluadas consideran la TDM como tecnología que mejoraría la detección de cáncer y podría disminuir la cantidad de pacientes que son llamadas para realizar más estudios, pero no la recomiendan como parte del rastreo.

Conclusiones

No se encontraron estudios de adecuada calidad que valoraran la tomografía digital mamaria como estudio único.

Se encontró evidencia de moderada calidad metodológica que evaluó la tomografía digital mamaria asociada a mamografía para el rastreo y diagnóstico de neoplasias mamarias, evidenciándose un aumento en la sensibilidad, valor predictivo negativo y área bajo la curva solo en población con sospecha de cáncer de mama, por clínica o imágenes, donde mejora la certeza diagnóstica y reduce la tasa de mujeres que son llamadas innecesariamente para completar estudios, sin reportarse otros resultados clínicos.

Las guías de práctica clínica relevadas no consideran la tomografía digital mamaria para el rastreo de neoplasia mamaria, y mencionan su beneficio diagnóstico asociado a la mamografía digital, aunque no lo recomiendan por falta de estudios con resultados clínicos más relevantes. Las políticas de cobertura no la cubren en ninguna de sus formas de uso.

ABSTRACT**Digital Tomosynthesis in Breast Cancer Diagnosis****Introduction**

According to the Ministry of Health, the incidence of breast cancer incidence was 19,386 cases in 2012, in Argentina.

The most frequently used diagnostic technique is the mammogram, which has low sensitivity (80%).

Digital breast tomosynthesis (DBT) is proposed as a screening and diagnostic technique for breast conditions, because it has greater definition and better lesion localization.

Technology

DBT consists in a rotational x-ray system. The processed images are able to reconstruct the breast in three dimensions (3D).

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage related aspects regarding the use of digital breast tomosynthesis for screening and diagnosing breast cancer.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews (SRs); controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments (HTAs) and economic evaluations (EEs); clinical practice guidelines (CPGs) and coverage policies (CPs) of other health systems.

Results

For this report four SRs, one retrospective multicenter study, four SRs and ten CPGs were included.

Screening:

In 2015, one SR included seven DBT studies with a large number of patients (13,000 to 450,000). Only three of them found a significant difference between 2D vs. 2D+DBT in the rate of cancer detection every 1,000 assessed women (4.9 vs. 6.3; $p=0,035$), (4.2 vs. 5.4; $p<0.001$) and (7.1 vs. 9.4% $p<0.001$). Three studies assessed pathological anatomy, but only one found statistically significant results ($p=0.004$) but with a higher rate of biopsies for 2D+DBT (19.3) vs. 2D (18.1) every 1,000 assessed women. The adverse event 2D+DBT exposure to radiation doubled.

One multicenter retrospective study, published in 2015 ($n=7,060$) compared 2D vs. 2D+DBT, as well as 2D vs. *synthetic* 2D + DBT. For *synthetic* 2D+DBT, sensitivity was (95%CI 86%-90%) and specificity was 71% (95%CI 69%-73%) and for 2D+DBT sensitivity was 89% (95%CI 87%-91%) and its specificity 69% (95%CI 67%-71%). Specificity was significantly higher in both DBT groups ($p<0.001$).

Diagnosis:

In 2014, one SR included 11 studies (2,475 women) to compare DBT vs. digital mammogram for screening and diagnosing breast cancer in women with clinical suspicion. Sensitivity ranged from 69% to 100% for DBT and specificity, from 54% to 100%. Studies reached a negative likelihood ratio (LR) < 0.2, with a high capacity to confirm diagnosis. The Area Under the Curve (AUC) was better when combining DBT+2D (AUC 0.96; 95%CI 0.95-0.97).

In 2014, a SR was carried out to assess DBT. For diagnosis, six studies were included (n=1,355). One of them (n=354) compared DBT+2D with and AUC of 0.93 (95%CI 0.91 -0.95) vs. magnified mammogram + 2D with AUC of 0.87 (95%CI 0.83-0.91: p=0.0014). Another one evaluated 310 lesions, where diagnostic sensitivity to detect invasive cancers rose with DBT, increasing the AUC between 12% and 21% (p<0.001). A third study evaluated 123 images where the AUC increased both for *synthetic* 2D and for 2D+DBT (MD 0.022 and 0.05, respectively).

Clinical Practice Guidelines

The six CPGs evaluated consider DBT as a technology that may improve cancer detection and which might decrease the number of patients who are called to undergo more studies, but it is not recommended as part of the screening tests.

Conclusions

No studies of appropriate quality assessing breast digital tomography as single study were found. Evidence of moderate methodological quality evaluating breast digital tomography associated to mammogram for the screening and diagnosis of breast cancers was found. There is a higher sensitivity, negative predictive value and area under the curve only in those patients where breast cancer is suspected, by clinical signs or imaging techniques. Diagnostic certainty improves and it reduces the rate of women who are unnecessarily called to complete other studies, where no other clinical results are reported.

The clinical practice guidelines reviewed do not consider breast digital tomography for breast cancer screening and they mention its diagnostic benefit associated to digital mammogram, although they do not recommend it because there are no studies with more relevant clinical results. The coverage policies do not cover it for any of its uses.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El cáncer de mama es un problema de salud pública mundial debido a su alta incidencia, y mortalidad asociada.

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos mamarios. Según datos del Ministerio de Salud¹, en el año 2012 la incidencia de cáncer es de 19.386 casos anuales, siendo el 32% de las muertes por cáncer en Argentina, convirtiéndola en la primera causa de mortalidad entre las mujeres.

Entre los factores de riesgo² identificados para el desarrollo de cáncer de mama se encuentran los antecedentes familiares, la exposición de estrógenos endógenos o exógenos, la radiación ionizante, una paridad baja y antecedentes de hiperplasia atípica. Otros contribuyentes son la obesidad y la ingesta de alcohol.

El diagnóstico inicial² se hace en base al examen físico, por medio de la palpación bimanual, en combinación con una imagen: en general una mamografía bilateral y una ecografía mamaria. Sin embargo, la confirmación diagnóstica (*gold standard*) requiere el examen anatomopatológico de una muestra de tejido mamario sospechoso por medio de una biopsia.

Para el informe de imágenes mamarias, el Colegio Americano de Radiología³ (ACR, por sus siglas en inglés *American College of Radiology*) diseñó un sistema para clasificar los hallazgos de las mamografías donde los resultados se organizan en categorías de 0 a 6. A este sistema se le conoce como BI-RADS (siglas del Inglés, *Breast Imaging Reporting and Data System*) y permite la utilización de términos que aseguran un mejor seguimiento de los hallazgos sospechosos de malignidad. La categoría 0 indica evaluación incompleta con necesidad de completar con otra imagen o comparar con mamografías previas, BIRADS 1 indica evaluación negativa y 2 indica evaluación con hallazgos benignos. La categoría 3 son hallazgos probablemente benignos con un 2% de malignidad; BIRADS 4 indica sospecha de malignidad y la consideración de realizar biopsia. La categoría 5 indica alta sugestividad de malignidad (95%) y BIRADS 6 se refiere a la evaluación de mujeres con diagnóstico confirmado de cáncer, previo a la instauración del tratamiento definitivo.

Entre las diferentes técnicas de diagnóstico por imágenes disponibles, se encuentran la mamografía (convencional, digital con y sin contraste, la mamografía con emisión de positrones); la ecografía y la resonancia magnética.

Los programas de rastreo de patología mamaria se recomienda en mujeres de 50 años en adelante, o en un seguimiento específico de mujeres con antecedentes familiares o personales de neoplasia. La principal técnica utilizada es la mamografía 2D, aunque posee una sensibilidad relativamente baja, solo un 80%, que disminuye a 50% con mujeres con alta densidad mamaria. La tasa de falsos positivo es de 12% a 16%.

Se propone a la tomosíntesis digital mamaria (TDM), o mamografía 3D, como tecnología para el rastreo y diagnóstico por imágenes de cáncer de mama, postulándose una mayor definición y localización de las lesiones al eliminarse la superposición de imágenes y en consecuencia una menor tasa de dudas diagnósticas con mayor tasa de detección de cáncer.

2. LA TECNOLOGÍA

La TDM⁴ es una técnica de diagnóstico por imágenes basada en una modificación de la mamografía digital. El sistema consta de una columna fija (donde se encuentra el emisor y receptor de rayos X) y una unidad de procesamiento de las imágenes. El tubo de rayos X describe un arco de rotación sobre un plano alrededor de la mama, mientras toma las imágenes, aunque no llega a realizar una rotación completa alrededor de la zona de estudio. El sistema gira a lo largo de un ángulo determinado entre 11° y 50°. El movimiento permite tomar en poco tiempo (3-25 segundos) entre 9 y 25 imágenes.

Al procesar las imágenes por software, se crean cortes finos de 1 mm en cualquier plano permitiendo la reconstrucción de la mama en 3D. Las imágenes se muestran en cortes individuales como en la mamografía digital o como un archivo de video. Se han desarrollado aplicaciones para el análisis de las imágenes, que permiten analizar la textura del parénquima y del tejido glandular, realizar observaciones numéricas, detectar y ayudar en el diagnóstico tanto de masas como de microcalcificaciones.

En comparación con la mamografía, la reconstrucción tridimensional de la mama permite sortear las dificultades inherentes a la mamografía eliminando opacidades y superposición de tejido, permitiendo a su vez una localización más exacta de las lesiones. Esta técnica al igual que la mamografía convencional requiere la colocación y compresión de la mama de la paciente.

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)⁵ aprobó el uso del dispositivo Mammomat Inspiration (Siemens S.A.) en el 2015 para la TDM. La Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos⁶ (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) aprueba el uso del dispositivo Selenia Dimensions 3D para la TDM desde el año 2011.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la tomosíntesis digital mamaria para el rastreo y diagnóstico de cáncer de mama.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

(Tomosynthesis[all]) AND (Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Neoplas*[tiab] OR Breast Tumor*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Tumor*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab])

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados (ECA), guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron cuatro revisiones sistemáticas (RS), un estudio retrospectivo multicéntrico, cuatro guías de práctica clínica (GPC) y diez políticas de cobertura. Se consignan a continuación los resultados para cada indicación.

5.1. Rastreo:

En el año 2015, una RS de la Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud⁷ (CADTH, por sus siglas del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) evaluó los siete⁸⁻¹⁵ estudios con mayor cantidad de pacientes (de 13.000 hasta 450.000 mujeres) publicados sobre TDM en rastreo de patología mamaria. Los siete estudios evaluaron tasa de mujeres que debieron ser llamadas para la realización de más estudios y la tasa de detección de cáncer. Seis de los estudios fueron retrospectivos, realizados en Estados Unidos; y el último fue prospectivo realizado en Noruega, donde las mujeres recibieron ambos tipos de estudios. Tres de los estudios incluidos reportaron relación con la compañía productora de la tecnología (Hologic). Los seis estudios realizados en Estados Unidos^{8,10-13,15} mostraron una reducción significativa en la tasa de mujeres que debieron ser llamadas para la realización de más estudios (DM de 15% a 37%). Sólo en tres^{8,12,13} de los siete estudios se encontró una diferencia significativa entre los dos grupos evaluados: mamografía 2D vs mamografía 2D + TDM en la tasa de detección de cáncer por cada 1.000 mujeres evaluadas. Además, de los tres estudios^{10,12,15} que evaluaron la anatomía patológica luego del rastreo, uno¹² de ellos encontró resultados estadísticamente significativos en la tasa de biopsia, siendo menor para la mamografía 2D. Entre la evaluación de eventos adversos, la exposición a radiación con TDM junto con la mamografía 2D convencional, puede llegar a ser casi el doble de la mamografía

simple. Sin embargo, este valor sigue estando por debajo de lo aceptado por el Estatuto¹⁶ de los Estándares de Calidad en Mamografía de Estados Unidos.

Tabla 1. Rendimiento de rastreo de la TDM y la mamografía 2D⁷

| Estudios incluidos | n | Tasa de rellamados 2D vs 2D+TDM | Tasa de detección de cancer 2D vs 2D+TDM |
|---------------------------------|---------|---------------------------------|--|
| Friedewald (2014) ¹² | 454.850 | 10,7% vs. 9,1% (P < 0.001) | 4,2 vs. 5,4 (P < 0.001) |
| Greenberg (2014) ⁸ | 59.617 | 16,2% vs. 13,6% (P < 0.0001) | 4,9 vs. 6,3 (P = 0.035) |
| Haas (2013) ⁹ | 13.158 | 12,0% vs. 8,4% (P < 0.01) | 5,2 vs. 5,7 (P = 0.70) |
| Lourenco (2015) ¹¹ | 25.498 | 9,3% vs. 6,4% (P < 0.00001) | 5,4 vs. 4,6 (P = 0.44) |
| McCarthy (2014) ¹⁰ | 26.299 | 10,4% vs. 8,8% (P < 0.001) | 4,6 vs. 5,5 (P = 0.32) |
| Rose (2013) ¹⁵ | 23.355 | 8,7% vs. 5,5% (P < 0.001) | 4,0 vs. 5,4 (P = 0.18) |
| Skaane (2013) ¹³ | 12.621 | 2,9% vs. 3,7% (P = 0.005) | 7,1 vs. 9,4 (P < 0.001) |

En el año 2015, la Agencia para Investigación y Calidad en Salud¹⁷ (AHRQ, siglas del inglés *Agency for Healthcare Research and Quality*) realizó una RS para evaluar el rendimiento de la TDM como modalidad primaria de rastreo para neoplasia mamaria realizada solo o simultáneamente con la mamografía 2D. Ninguno de los siete estudios evaluados cumplió con los criterios de inclusión propuestos (inadecuados para el reporte de resultados para rastreo, falta de un comparador estándar). Al ser evaluados, todos los estudios^{8-10,12-15} hallaron disminución en el número de mujeres que son llamadas innecesariamente para completar estudios con TDM aunque presentaron similares o mayores tasa de biopsia. La tasa de detección de cáncer fue también un poco mayor con TDM.

Tabla 2. Rendimiento de rastreo de la TDM y la mamografía 2D¹⁷

| Estudios incluidos | n | Tasa de rellamados 2D vs 2D+TDM | Tasa de biopsia 2D vs 2D+TDM | Tasa de detección de cancer (por cada 1000) 2D vs 2D+TDM | Valor Predictivo Positivo 2D vs 2D+TDM |
|---------------------------------|---------|---------------------------------|------------------------------|--|--|
| Friedewald (2014) ¹² | 454.850 | 10,7% vs. 9,1% (P < 0,001) | 1,8% vs. 1,9% | 4,2 vs. 5,4 (P < 0,001) | 4,1% vs. 6,1% |
| Greenberg (2014) ⁸ | 59.617 | 16,2% vs. 13,6% (P < 0,0001) | 2,2% vs. 2,6% | 4,9 vs. 6,3 (P = 0,035) | 3,0% vs. 4,6% |
| Haas (2013) ⁹ | 13.158 | 12,0% vs. 8,4% (P < 0,01) | No reportó | 5,2 vs. 5,7 (P = 0,70) | 4,3% vs. 6,8% |
| Ciatto (2013) ¹⁴ | 7.294 | 4,4% vs. 4,3% | No reportó | 5,3 vs. 8,1 | 12,1% vs. 18,8% |
| McCarthy (2014) ¹⁰ | 26.299 | 10,4% vs. 8,8% (P < 0,001) | 1,8% vs. 2,0% | 4,6 vs. 5,5 (P = 0,32) | 4,4% vs. 6,2% |
| Rose (2013) ¹⁵ | 23.355 | 8,7% vs. 5,5% (P < 0,001) | 1,5% vs. 1,4% | 4,0 vs. 5,4 (P = 0,18) | 4,1% vs. 10,1% |
| Skaane (2013) ¹³ | 12.621 | 2,9% vs. 3,7% (P = 0,005) | No reportó | 7,1 vs. 9,4 (P < 0,001) | 9,1% vs. 13,1% |

Un estudio retrospectivo multicéntrico publicado en enero del 2015¹⁸, patrocinado por el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (NHS, por sus siglas del inglés *National Health Institute*) llamado TOMMY trial, reunió 7.060 mujeres de Gran Bretaña para comparar la mamografía 2D vs 2D + TDM, así como 2D vs 2D sintética + TDM. Las imágenes fueron catalogadas en tres categorías (2D; 2D + TDM o 2D sintética + TDM) y luego revisadas por dos personas diferentes. Los profesionales además deban su opinión sobre el rendimiento de cada técnica. Para la técnica 2D sintética + TDM, la sensibilidad fue 88% (IC95% 86%-90%) y para la técnica 2D + TDM la sensibilidad fue de 89% (IC95% 87%-91%). Sólo se vio una diferencia significativa ($p=0,07$) entre la técnica 2D vs 2D + TDM. La especificidad fue de 58% (IC95% 56%-60%) para la técnica 2D, 71% (IC95% 69%-73%) para la técnica 2D sintética + TDM; y 69% (IC95% 67%-71%) para la técnica 2D + TDM. La especificidad fue significativamente más alta en los dos grupos con TDM para todos los casos, sin importar edad, densidad o imagen radiológica dominante ($p<0,001$). Se observó además un aumento significativo ($p<0,001$) en la certeza diagnóstica para 2D + TDM y para 2D sintética + TDM comparado con 2D simple. Al comparar la técnica 2D + TDM, con la técnica 2D, la sensibilidad fue significativamente más alta (93% vs. 86%; $p<0,001$) para tumores invasivos de 11-20 mm y para densidades mamarias de 50% o más (93% vs. 86%; $p=0,03$). Para la técnica 2D sintética + TDM se vio una sensibilidad significativamente más alta (91%; $p=0,006$) que con la técnica 2D simple en tumores invasivos de 11-20 mm. El estudio concluye que la especificidad de 2D + TDM fue mejor que la técnica 2D; y que el rastreo de patologías mamarias, la técnica 2D + TDM podría disminuir el número de mujeres que son llamadas innecesariamente para completar estudios, especialmente si se utiliza la técnica 2D sintética para reducir la exposición a radiación.

5.2. Diagnóstico:

En el año 2014, García León y colaboradores¹⁹, realizaron una RS donde se incluyeron 11 estudios (2.475 mujeres) que compararon la validez de la TDM y la mamografía digital para el rastreo y diagnóstico de patologías mamarias. Los estudios fueron analizados de manera narrativa. Todos los estudios usaron un doble estándar de referencia (biopsia o seguimiento). Los pacientes con hallazgos radiológicos positivos se estudiaron por anatomía patológica, y las que fueron negativas fueron seguidas por 12 a 16 meses. La sensibilidad de la TDM osciló entre 69% y 100%; y la especificidad entre 54% y 100%. Los estudios alcanzaron un cociente de probabilidad negativo (LR, por sus siglas del inglés *likelihood ratio*) con valores buenos o excelentes ($<0,2$), por lo que la prueba tiene una alta capacidad de confirmación diagnóstica. El área bajo la curva fue calculada en seis estudios²⁰⁻²⁵, obteniéndose los mejores resultados al combinar la TDM + mamografía en pacientes en los que se habían identificado alteraciones radiológicas en el rastreo. Concluyen que la calidad de los estudios era baja, con riesgo de

segos en el seguimiento de acuerdo a la herramienta QUADAS-2 que utilizaron para evaluar la calidad de certeza diagnóstica, pero que los resultados sugieren que la TDM puede ser útil como prueba de confirmación diagnóstica.

Tabla 3. Características operativas de la TDM y la mamografía 2D¹⁹

| Estudios incluidos | Sensibilidad (IC 95%) | Especificidad (IC95%) | Valor predictivo positivo (IC 95%) | Valor predictivo negativo (IC 95%) | ABC (IC95%) |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Bernardi (2011) ²⁶ | 100% | 74% (67,1%-81,7) | 37,5 (24,8-50,1) | 100% | No reportó |
| Michel (2012) ²¹ | 80,8% (75,4-86,2) | 96,7% (95,2-98,2) | 90,1% (85,8-94,4) | 93,2% (91,1-95,2) | 0,9 (0,9-0,9) |
| Tagliafico (2012) ²⁰ | 100% (91-100) | 100% (91-100) | No reportó | No reportó | 1 |
| Brandt (2013) ²⁷ | 100% (100-100) | 92,6% (88,08- 97,29) | 47,06% (23,33- 70,79) □ | 100% (100-100) | No reportó |
| Waldherr (2013) ²⁸ | 88,3% (81,6 - 95,1) | 79,3% (68,8- 89,7) | 86,3% (79,1- 93,5) | 82,1% (72,1- 92,1) | No reportó |
| Skaanee (2012) ²⁹ | 100% (100-100) | 78,43% (70,4-86,4) | 55,1% (41,1-69,0) | 100% (100-100) | No reportó |
| Svahn (2012) ²² | 89,7% | 54,4% | No reportó | No reportó | 0,8 (0,8-0,9) |
| Gennaro (2010) ²³ | 69,8% | 88,9% | No reportó | No reportó | 0,8 |
| Rafferty (2013) ³⁰ | 78,6% | 84,5% | 50,1% | 95,3% | No reportó |
| Wallis (2013) ²⁴ | No reportó | No reportó | No reportó | No reportó | 0,7 y 0,8 |
| Noroozian (2012) ²⁵ | No reportó | No reportó | No reportó | No reportó | 0,9 (0,9-0,9) |

En el año 2014, la CADTH³¹ realizó una RS del rastreo y diagnóstico de patologías mamarias. Para el rastreo se incluyeron los mismos estudios mencionados previamente en la RS de la misma organización. Para el diagnóstico, se incluyeron seis estudios (n=1.355) donde se evaluó la certeza diagnóstica de la TDM en comparación o en conjunto con la mamografía. Uno de los estudios³² evaluó 354 lesiones y comparó la TDM + 2D vs la mamografía magnificada + 2D. El área bajo la curva de la TDM + 2D fue de 0,93 (IC95% 0,91 -0,95) y el área bajo la curva de la mamografía magnificada + 2D fue de 0,87 (IC95% 0,83-0,91), con una diferencia estadísticamente significativa (p=0,0014). Otro estudio³³ evaluó 310 lesiones donde la sensibilidad diagnóstica para cánceres invasivos aumentó con la adición de TDM, aumentando el área bajo la curva entre 12% y 21% (p<0,001). Un tercer estudio evaluó 123 imágenes donde concluye que el área bajo la curva para la 2D sintética + TDM vs la 2D + TDM aumenta hasta 0,916 y 0,939 respectivamente, partiendo de 0,894 y 0,889 respectivamente para la técnica 2D simple. Los estudios demuestran que la adición de la TDM a la mamografía digital convencional mejora la certeza diagnóstica y reduce el número de mujeres que son llamadas innecesariamente para completar estudios.

5.3 Guías de práctica clínica

La GPC del Congreso Americano de Obstetricia y Ginecología en Estados Unidos³⁴ (ACOG, siglas del inglés *The American Congress of Obstetricians and Gynecologist*), la GPC de la Fuerza de Servicios Preventivos Estadounidense³⁵, la GPC de la Asociación Canadiense de

Radiólogos³⁶, la GPC Canadiense para el Rastreo de Cáncer de Mama³⁷ y la GPC de la Red Nacional Comprensiva de Cáncer³⁸ (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) considera la TDM como tecnología que podría mejorar la detección de cáncer y disminuir la cantidad de pacientes que son llamadas para realizar más estudios, pero no la recomienda como parte del rastreo dado que no existe evidencia suficiente para determinar daños y beneficios de esta tecnología.

5.4 Políticas de cobertura

En Argentina el uso de la TDM para el rastreo o diagnóstico de neoplasias mamarias no está incluido en el Programa Médico Obligatorio (PMO) ni en el listado de drogas pasibles de recupero a través del Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud (SUR).

La CADTH no recomienda su uso para rastreo.

El Consejo de Servicios Médicos de Australia (MSAC, de sus siglas en inglés *Medical Services Australian Council*), el Consorcio Escocés de Drogas (SMC, por sus siglas en inglés *Scottish Medicines Consortium*), Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al Sistema de Salud de Brasil (CONITEC), la Agencia Europea de Drogas (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*), el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) y el Fondo Nacional de Recursos (FNR) de Uruguay no mencionan esta tecnología.

La aseguradora privada CIGNA³⁹ de Estados Unidos no cubre la TDM mientras que la aseguradora Aetna⁴⁰ considera la TDM como experimental dado la escasa evidencia de su efectividad.

5.5 Costos

El costo de una TDM, comercializada en Argentina, es de aproximadamente ARS 1800 para pacientes sin prótesis mamaria y ARS 2200 para pacientes con prótesis mamarias (pesos argentinos, Diciembre/2015), equivalentes a aproximadamente USD 130 a 160 (dólares estadounidenses, Enero/2016).

6. CONCLUSIONES

No se encontraron estudios de adecuada calidad que valoraran la tomografía digital mamaria como estudio único.

Se encontró evidencia de moderada calidad metodológica que evaluó la tomografía digital mamaria asociada a mamografía para el rastreo y diagnóstico de neoplasias mamarias,

evidenciándose un aumento en la sensibilidad, valor predictivo negativo y área bajo la curva solo en población con sospecha de cáncer de mama, por clínica o imágenes, donde mejora la certeza diagnóstica y reduce la tasa de mujeres que son llamadas innecesariamente para completar estudios, sin reportarse otros resultados clínicos.

Las guías de práctica clínica relevadas no consideran la tomografía digital mamaria para el rastreo de neoplasia mamaria, y mencionan su beneficio diagnóstico asociado a la mamografía digital, aunque no lo recomiendan por falta de estudios con resultados clínicos más relevantes. Las políticas de cobertura no la cubren en ninguna de sus formas de uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Análisis de la situación del cáncer en Argentina. 2012; <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>. Accessed 21 Diciembre 2015.
2. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(suppl 5):v8-v30.
3. BI-RADS – Mammography 2013. 2013; http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/BIRADS/01_Mammography/02_BIRADS_Mammography_Reporting.pdf. Accessed 22 Dic 2015.
4. Tomosíntesis digital en el cáncer de mama. Andalucía: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETSA; 2013: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaetsa/up/AETSA_2013_13_Tomosintesis_def.pdf. Accessed 21 Dic 2015.
5. Mammomat Inspiration. Disposición nº0466. Argentina: ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; 2015: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2015/Dispo_0466-15.pdf. Accessed 21 Dic 2015.
6. FDA approves Selenia Dimensions 3D System. Silver Spring, MD: FDA Food and Drug Administration; 2011: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm246400.htm>. Accessed 21 Dic 2015.
7. Tomosynthesis (3D Mammography) for Breast Cancer Screening. Ottawa, ON Canada: Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud CADTH; 2015: <https://www.cadth.ca/tomosynthesis-3d-mammography-breast-cancer-screening>. Accessed 22 Dic 2015.
8. Greenberg JS, Javitt MC, Katzen J, Michael S, Holland AE. Clinical performance metrics of 3D digital breast tomosynthesis compared with 2D digital mammography for breast cancer screening in community practice. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(3):687-693.
9. Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology*. 2013;269(3):694-700.
10. McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, et al. Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(11).
11. Lourenco AP, Barry-Brooks M, Baird GL, Tuttle A, Mainiero MB. Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. *Radiology*. 2015;274(2):337-342.
12. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA*. 2014;311(24):2499-2507.
13. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol*. 2013;23(8):2061-2071.
14. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):583-589.
15. Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R, Jr. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(6):1401-1408.
16. US Mammography Quality Standards Act. 1998; <http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/MammographyQualityStandardsActandProgram/Regulations/ucm110823.htm>. Accessed 22 Dic 2015.
17. Screening for Breast Cancer With Digital Breast Tomosynthesis. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015. Accessed 26 Dic 2015.
18. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, et al. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital Mammography in the UK NHS Breast Screening Programme--a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health Technol Assess*. 2015;19(4):i-xxv, 1-136.
19. Garcia-Leon FJ, Llanos-Mendez A, Isabel-Gomez R. Digital tomosynthesis in breast cancer: A systematic review. *Radiologia*. 2015;57(4):333-343.
20. Tagliafico A, Astengo D, Cavagnetto F, et al. One-to-one comparison between digital spot compression view and digital breast tomosynthesis. *Eur Radiol*. 2012;22(3):539-544.
21. Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, et al. A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. *Clinical Radiology*. 67(10):976-981.
22. Svahn TM, Chakraborty DP, Ikeda D, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of diagnostic accuracy. *Br J Radiol*. 2012;85(1019):e1074-1082.
23. Gennaro G, Toledano A, di Maggio C, et al. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: a clinical performance study. *Eur Radiol*. 2010;20(7):1545-1553.
24. Wallis MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis versus full-field digital mammography: high-resolution X-ray imaging observer study. *Radiology*. 2012;262(3):788-796.
25. Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnama-Moghadam S, et al. Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology*. 2012;262(1):61-68.

26. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, et al. Prospective study of breast tomosynthesis as a triage to assessment in screening. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(1):267-271.
27. Brandt KR, Craig DA, Hoskins TL, et al. Can Digital Breast Tomosynthesis Replace Conventional Diagnostic Mammography Views for Screening Recalls Without Calcifications? A Comparison Study in a Simulated Clinical Setting. *American Journal of Roentgenology.* 2013;200(2):291-298.
28. Waldherr C, Cerny P, Altermatt HJ, et al. Value of one-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in diagnostic workup of women with clinical signs and symptoms and in women recalled from screening. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(1):226-231.
29. Skaane P, Gullien R, Bjorndal H, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): initial experience in a clinical setting. *Acta Radiol.* 2012;53(5):524-529.
30. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology.* 2013;266(1):104-113.
31. Digital Tomosynthesis for the Screening and Diagnosis of Breast Cancer: Diagnostic Accuracy and Guidelines. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jan-2015/RA0720_Tomosynthesis_Final.pdf. Accessed 26 Dic 2015.
32. Morel JC, Iqbal A, Wasan RK, et al. The accuracy of digital breast tomosynthesis compared with coned compression magnification mammography in the assessment of abnormalities found on mammography. *Clin Radiol.* 2014;69(11):1112-1116.
33. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, et al. Diagnostic accuracy and recall rates for digital mammography and digital mammography combined with one-view and two-view tomosynthesis: results of an enriched reader study. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(2):273-281.
34. ACOG Practice Advisory on Breast Cancer Screening. 2015; <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/ACOG-Practice-Advisory-on-Breast-Cancer-Screening>. Accessed 21 Dic 2015.
35. Breast Cancer: Screening 2015; <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/breast-cancer-screening1>. Accessed 28 Dic 2015.
36. Breast Imaging and Intervention. 2012; http://www.car.ca/uploads/standards_guidelines/20131024_en_breast_imaging_practice_guidelines.pdf. Accessed 21 Dic 2015.
37. Guideline for Screening for Breast Cancer. 2013; http://www.screeningforlife.ca/resources/Breast_Cancer_Resources/Clinical_Practice_Guidelines/Guideline_for_Screening_for_Breast_Cancer_Revised_in_2013.pdf. Accessed 21 Dic 2015.
38. NCCN Guidelines Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed 28 Dic 2015.
39. Screening Mammography. Bloomfield, CT: CIGNA Health; 2015: https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0123_coveragepositioncriteria_mammography.pdf. Accessed 26 Dic 2015.
40. Mammography. CT, EE UU: AETNA; 2002: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500_599/0584.html. Accessed 22 Dic 2015.