

Ostebeba

OSASUNERAKO
TEKNOLOGIEN
EBALUAKETA
EVALUACION DE
TECNOLOGIAS
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME

Nuevas técnicas de diagnóstico de cáncer de mama

I. <i>Introducción</i>	3
II. <i>Objetivos</i>	7
III. <i>Material y Métodos</i>	11
IV. <i>Mamografía convencional y ecografía</i> - <i>Mamografía convencional</i> - <i>Ecografía</i>	15
V. <i>Nuevas técnicas de diagnóstico de cáncer de mama</i> - <i>Mamografía digital</i> - <i>Impedancia o conductividad eléctrica</i>	19
VI. <i>Conclusiones finales</i>	33
VII. <i>Glosario</i>	37
VIII. <i>Bibliografía</i>	41
IX. <i>Tablas de síntesis de la evidencia</i>	47

IRAILA / SEPTIEMBRE 2000

Este informe finalizado en septiembre de 2000, ha sido elaborado por:

Autores

Ainhoa Jausoro Zubiaga

Osteba agradece las sugerencias y aportaciones recibidas a los siguientes revisores externos:

- Marcelino Iribar

Financiación

Convenio de colaboración con el Instituto de Salud Carlos III y las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias a petición de la Subcomisión de Prestaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

Edita:

Gobierno Vasco.
Departamento de Sanidad.
Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria.
C/ Donostia-San Sebastián, 1
01010 Vitoria-Gasteiz
Tel.: 945019250
Fax: 945019280
e-mail: osteba-san@ej-gv.es
<http://www.euskadi.net/sanidad/osteba>

Depósito Legal

VI-491/04

Este documento debe ser citado como:

Jausoro A. Nuevas técnicas de diagnóstico por imagen del cancer de mama: mamografía digital, impedancia y conductividad eléctrica. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2000. Informe nº: Osteba E-00-03

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres en España. La prevalencia de la enfermedad se ha cifrado en un 3 por 1000 (1) y la incidencia de casos nuevos es variable en los registros de cáncer de base poblacional existentes, pero se estima aproximadamente en 40-75 casos por 100.000 habitantes (1) Según un estudio de la Agencia de Evaluación de Cataluña (5), la incidencia por grupos de edad muestra un crecimiento hasta los 45 años, para mostrar después una cierta estabilización hasta los 55 años, edad a partir de la cual crece de nuevo.

La mortalidad por esta patología es también elevada y según el informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) (1) en el año 1995 se registraron en España 6.026 muertes por esta causa, lo que representa una tasa de mortalidad de 30 por 100.000 mujeres. Estas cifras representan el 18.4% de las muertes por cáncer en mujeres.

Los datos indican que la mortalidad por cáncer de mama está decreciendo en algunos países industrializados como Estados Unidos, debido a programas de cribado o screening, aunque continúa siendo elevada, observándose cifras del 16% de muertes por cáncer en mujeres, en el año 1999. Por el contrario, otros países continúan con alta mortalidad como España, Portugal, Grecia, Italia y Polonia (27).

La estrategia más efectiva para reducir la morbimortalidad por cáncer es la detección precoz, unida a actividades de prevención

primaria y promoción de hábitos de vida saludables. Como el cáncer de mama es una patología difícilmente previsible en sus causas, puesto que la mayoría de los factores de riesgo conocidos como son la edad, paridad, historia familiar de cáncer de mama, no son modificables (2), la disminución de las tasas de mortalidad estaría en su diagnóstico precoz.

Con esta idea han ido surgiendo diversos programas de “screening” o cribado en los diferentes países y dentro del territorio español, en diferentes comunidades autónomas. La mamografía convencional es la técnica de imagen que se emplea en estas campañas y que se ha demostrado efectiva para detectar precozmente la enfermedad y reducir la mortalidad. Pero esta técnica, a pesar de ser el “gold standard” o prueba de referencia, tiene el inconveniente de ser sensible pero poco específica. La precisión de la mamografía depende de muchos factores, entre los que se incluyen la densidad de la mama y la edad de la mujer. También puede resultar engañosa en mujeres con historia previa de cirugía, radioterapia o quimioterapia, ya que pueden haberse producido cambios estructurales en la mama. (27)

Tradicionalmente, los principales métodos de diagnóstico de la patología de la mama son, la exploración física, el diagnóstico por imagen, incluyendo mamografía, ecografía, resonancia magnética y medicina nuclear, la punción percutánea con aguja fina o gruesa (core-biopsy) y la biopsia quirúrgica. Con el fin de facilitar el

diagnóstico están surgiendo nuevas técnicas, entre las que destacan la mamografía digital y la impedancia eléctrica.

La *mamografía digital* es una variante de la mamografía convencional y su diferencia radica en la utilización de sistemas digitales para la obtención de la imagen con el objetivo de mejorar la calidad de la imagen, pero sus indicaciones serían las mismas que la convencional.

La *impedancia eléctrica*, por otro lado, es una nueva técnica que ha surgido como complemento de la mamografía convencional en caso de hallazgos equívocos y que se basa en medir las diferencias dieléctricas del tejido normal con respecto al tejido canceroso.

Estas dos técnicas son relativamente recientes, por lo que, todavía no se dispone de datos concluyentes sobre su efectividad en la clínica.

Se necesitaría de una técnica de imagen para detectar el cáncer de mama que fuera de alta sensibilidad, alta especificidad, no invasiva, coste-efectiva y que ofreciera un elevado valor predictivo.

II. Objetivos

2. OBJETIVOS

- Describir el concepto y el funcionamiento de dos técnicas novedosas de diagnóstico de cáncer de mama, como son la mamografía digital y la impedancia o conductividad eléctrica.
- Conocer las indicaciones de uso apropiado de estas técnicas en cuanto a su seguridad y eficacia, en base a la evidencia científica disponible.
- Determinar si estas técnicas son capaces de proporcionar una mejor información diagnóstica que otros métodos convencionales.
- Conocer si los resultados de los estudios hasta ahora disponibles apoyan la incorporación de la mamografía digital y la impedancia eléctrica en la práctica clínica habitual.
- Conocer el estado legal para la comercialización de cada una de estas dos técnicas.

III. Material y Métodos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

- Búsqueda bibliográfica, de todos aquellos estudios de calidad contrastada en las bases de datos biomédicas con el objetivo de identificar revisiones sistemáticas de la evidencia científica.
- Criterios de inclusión
 - Artículos que hagan referencia a los 2 métodos de diagnóstico a estudio en cuanto a descripción técnica, o que comparen una técnica con otras.
 - Artículos en inglés, francés o español.
 - Artículos cuyas fechas de publicación sean de enero de 1990 a septiembre de 2000.
- Criterios de exclusión
 - Otros idiomas distintos a los mencionados anteriormente.
 - Artículos que hacen referencia a estudios preclínicos, in vitro.
- Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realiza una búsqueda en las bases de datos médicas Medline, Cochrane Library, HealthStar e INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assesment) Database.

En INAHTA se hallan revisiones de agencias que tratan sobre el cáncer de mama, pero ninguna que trate sobre las dos técnicas diagnósticas.

La estrategia de búsqueda es la siguiente:

Breast cancer and digital mammography.

Límites: Human, Abstract, 1990-2000

Breast cancer and digital mammography and effectiveness. Mismos límites.

Breast cancer and electrical impedance.

Límites: Human, Abstract, 1990-2000

Breast cancer and electrical impedance and effectiveness. Mismos límites.

Búsqueda en la web de General Electrics (www.ge.com) y de Siemens (www.transscan.co.il/products.html)

Contacto con la industria: Siemens

- Identificación, selección y síntesis de los estudios localizados.
- Elaboración de tablas de síntesis de la evidencia científica.
- Revisión externa realizada por radiólogos especialistas en el diagnóstico por imagen de la mama.

*IV. Mamografía
convencional y ecografía*

4. MAMOGRAFÍA CONVENCIONAL Y ECOGRAFÍA

Para el diagnóstico de la patología mamaria existen diferentes métodos de diagnóstico entre los que se encuentran la exploración física, el diagnóstico por imagen incluyendo la mamografía, la ecografía, la resonancia magnética y la medicina nuclear, la punción percutánea con aguja fina o gruesa y la biopsia quirúrgica.

Uno de los objetivos de nuestro estudio es la realización de una comparativa de las nuevas técnicas diagnósticas con las alternativas disponibles. Debido al tipo de técnica y a las indicaciones en las que estas nuevas técnicas se propone que sean utilizadas, las comparaciones a realizar serían empleo de mamografía digital versus mamografía convencional y empleo de impedancia eléctrica versus ecografía como métodos complementarios a la mamografía convencional.

Por todo ello, en este punto del informe vamos a tratar sobre la mamografía y la ecografía en términos de ventajas y limitaciones que presentan.

4.1. Mamografía convencional

Continúa siendo el método más efectivo para detectar tumores de mama en fase precoz, cuando la enfermedad puede ser tratada con más éxito.

Presenta una alta sensibilidad (capacidad para detectar el cáncer cuando está presente) y puede

visualizar del 85% al 90% de los tumores de mama en mujeres de más de 50 años. Puede también detectar un tumor hasta dos años antes de que se note un bulto. (27)

La limitación está en su especificidad (capacidad para identificar correctamente a una mujer que no tiene cáncer de mama). Se observan en la literatura cifras de especificidad muy variables (tan bajas como el 30% hasta el 80%) (27) En la revisión realizada por la NZHTA (New Zealand Health Technology Assessment Clearing House) se observa que la mamografía de screening tiene una alta sensibilidad (entre 80-95%) y especificidad (93-95%) y que las dos mediciones se incrementan generalmente al aumentar la edad de la paciente. (17)

La mamografía es menos sensible y específica en mujeres más jóvenes, que suelen tener las mamas más densas, en mujeres mayores con mamas densas y en aquellas que han sido sometidas a cirugía o radioterapia (27).

A la hora de valorar los hallazgos mamográficos la clasificación BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), propuesta por el American College of Radiology es la que más empleada internacionalmente (1), con las siguientes puntuaciones:

1: normal. No precisa investigación
2: Lesión benigna. No precisa investigación
3. Probablemente benigna o baja probabilidad de malignidad: seguimiento periódico mamográfico. Excepcionalmente PAAF o biopsia con aguja gruesa (core biopsy)
4: Sospecha de malignidad o probabilidad intermedia de malignidad. Se debe considerar la biopsia quirúrgica. La PAAF o la biopsia con aguja gruesa pueden ser útiles para confirmación de la malignidad o para evitar biopsias quirúrgicas
5: Alta sospecha de malignidad o alta probabilidad de malignidad. Van a requerir biopsia quirúrgica, que puede venir o no precedida de PAAF o biopsia con aguja gruesa.

4.2 Ecografía

Se basa en la utilización de ultrasonidos para el diagnóstico por imagen de la patología de la mama. No es útil como método de screening o cribado, pero se ha demostrado su valor como método adicional a la mamografía convencional, especialmente en la evaluación de mujeres con mamas radiológicamente densas y como método de guía para la realización de punción de lesiones. También tiene su valor como complemento de la mamografía.

Se ha demostrado eficaz en las siguientes indicaciones: (27)

- Diferenciación de lesiones quísticas de masas sólidas (palpables o no).
- Visualización de masa palpable en mujeres menores de 25 años.
- Evaluación de una lesión palpable que no se visualiza con mamografía.
- Guía de imagen para biopsia y aspiración de quistes.
- Evaluación de implantes de mama de silicona rotos.
- Evaluación de abscesos.

Sin embargo tiene también inconvenientes. Por ejemplo, no es posible visualizar adecuadamente microcalcificaciones empleando sólo ultrasonidos. Existen muchas similitudes en las características morfológicas de lesiones benignas y malignas visualizadas por ultrasonidos, por ello casi todas las lesiones palpables son biopsiadas a pesar de los hallazgos de la ecografía. Otro

inconveniente es que depende en gran medida del ecografista.

De todos modos, el valor de la ecografía es innegable, ya que cuando se asocia con la mamografía, el cáncer de mama puede ser diagnosticado con una sensibilidad y una especificidad del 92% y del 98% respectivamente (11).

*V. Nuevas técnicas de
diagnóstico de cáncer de
mama*

5. NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

5.1. Mamografía digital

5.1.1. Concepto y descripción

La mamografía ha sido el último campo dentro del radiodiagnóstico en emplear sistemas digitales, ya que hasta ahora no se había dispuesto de aparatos de este tipo capaces de diferenciar las densidades similares de la piel, la grasa y el tejido mamario.

Los mamógrafos digitales son exactamente iguales a los mamógrafos convencionales, es decir, tienen la misma forma externa, el tubo de rayos X es el mismo, los filtros son exactamente iguales, las paletas de compresión de la mama son las mismas, etc. Lo único que cambia es que el sistema pantalla-película de la mamografía convencional es sustituido por un CCD o detectores de yoduro de cesio y silicio amorfo, que transforma la señal luminosa en señal eléctrica para luego ser posteriormente procesada.

El primer mamógrafo digital que ha sido aprobado para la comercialización por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos se denomina Senographe 2000D, y es un producto de General Electrics. Están en desarrollo otros aparatos de Siemens, Fuji, Trex Medical y Fischer.

A la hora de describir este nuevo método diagnóstico nos vamos a referir sobre todo al aparato comercializado por General Electrics. Su nombre genérico es *Digital Mammographic X ray system*, y su nombre comercial *Senographe 2000 D*. Cuesta alrededor de 60 millones de pesetas, mientras que un mamógrafo convencional cuesta como media unos 10 millones de pesetas.

Los datos sobre su funcionamiento y los estudios clínicos los hemos obtenido de la página web. (14).

El Senographe 2000D está equipado con un tubo con doble rayos X (molibdeno/rodio) y un detector digital. El detector digital es un panel de silicio en el que se deposita el yoduro de cesio para maximizar la detección de rayos X.

Incluye también un monitor que es una estación de adquisición de datos (AWS), que es empleado para la adquisición de imagen, procesamiento y presentación en pantalla. El AWS puede también emplearse como base de datos, y puede enviar imágenes para archivar, revisar o filmar.

El modo de empleo de estos sistemas digitales no difiere de los convencionales en el sentido de que se precisa la compresión de la mama igual, se realizan las mismas proyecciones, aunque una posible ventaja estaría en una menor duración de la exploración al no necesitar revelado de la imagen.

La marca japonesa Fuji tiene desarrollado un sistema que se puede acoplar al mamógrafo convencional para obtener imágenes digitales. El dispositivo actualmente disponible en el mercado tiene una resolución espacial de 5 pares de líneas,

pero está a punto de comercializarse un nuevo dispositivo con una resolución espacial de 10 pares de líneas (se presentará en otoño en un Congreso en Chicago).

5.1.2. Indicaciones

- Está pensado para ser empleado en las mismas aplicaciones clínicas que los sistemas mamográficos convencionales con película, es decir, para el cribado y diagnóstico del cáncer de mama.

5.1.3. Contraindicaciones (relativas)

Las mismas que la mamografía convencional, derivadas de la radiación, en mujeres jóvenes (menores de 30 años) y gestantes.

5.1.4. Comparación mamografía digital vs. mamografía convencional

Ventajas de la mamografía digital (27)

- **Obtención de imagen:** produce una *imagen que puede ser manipulada*. Como en el caso de la mamografía convencional los fotones de rayos X interaccionan con un detector. Sin embargo, el detector emite señales digitales en vez de luces de fotones. La imagen puede visualizarse de muchas maneras: como una imagen de alta resolución en un monitor de ordenador de alta-luminiscencia o puede presentarse como película. Tiene también la ventaja de *poder manipularse la imagen tras su obtención*.

Son posibles los ajustes en contraste y en brillo, así como la *ampliación selectiva de áreas particulares de interés*. La habilidad de cambiar el contraste o el brillo pueden mejorar la detección de anomalías en tejido denso.

Además, la habilidad de magnificar selectivamente diferentes áreas de la imagen puede eliminar la necesidad de proyecciones adicionales que pueden ser necesarias con la mamografía convencional evitando a la paciente exposición adicional a la radiación.

Los detectores de mamografía digital tienen una respuesta lineal a los rangos de exposición de más de 1000:1 y por tanto ofrecen un rango de exposiciones mucho más amplio sin las limitaciones de la mamografía convencional con película. Así, el contraste óptimo puede ser distinguido tanto en regiones de la mama altamente atenuadas (fibroglandular) como en menos atenuadas (grasa).

- **Diagnóstico apoyado por ordenador:** Se han desarrollado programas de ordenador para ayudar en la detección de anomalías de la mama. Permiten identificar áreas de potencial preocupación y ayudan a distinguir lesiones benignas de aquellas potencialmente malignas. Estos programas son especialmente útiles en casos en los que se necesitaría un segundo lector debido a hallazgos sospechosos.
- **Almacenamiento y transferencia de imágenes:** Con la mamografía convencional, la placa de rayos X es el lugar de almacenamiento. Si la película se pierde o se daña, la imagen y los análisis subsiguientes se comprometen. La mamografía digital ofrece la ventaja de

almacenamiento a largo plazo en disquete. Como la imagen se mantiene en un fichero del ordenador, también se permite la transferencia electrónica de imágenes (telemamografía) eliminando problemas de pobre reproducción de las películas y daño o pérdida de los mismos durante la transferencia.

- **Calidad de imagen:** Otra ventaja de la mamografía digital es que tiene menor ruido de imagen. Con la mamografía convencional, el grano de la película puede resultar en una degradación de la imagen.

- **Eficiencia:** el tiempo requerido para obtener la imagen mamográfica es más corto, ya que la mamografía digital no requiere sistema de procesado en reveladora clásica. Aparece la imagen a los 3-6 segundos en el monitor.

Por ello, sería posible ver más pacientes por día.

Desventajas (27)

A pesar de las numerosas ventajas de la mamografía digital comparada con la convencional existen también desventajas. Estas desventajas se deben a las limitaciones de la tecnología y se espera que se resuelvan en un futuro próximo.

- **Presentación en pantalla:** Las imágenes digitales se realizan a través de píxeles. Cuanto menor es el tamaño del pixel, mayor es la resolución y más definida es la imagen. Los monitores de mayor resolución que están disponibles y comercializados en la actualidad son de 2000*2000 píxeles. Para la presentación

en pantalla de la imagen de una mama completa de 50 μ m. píxeles, se requeriría un monitor de 4000*4000 píxeles. Aunque estos monitores existen, son muy caros, y su uso comercial está limitado. Por lo tanto, con la tecnología disponible actualmente la interpretación de la imagen requeriría de 4 monitores para la presentación de la imagen completa en pantalla.

También se ha observado que en mamografía digital cuanto mas pequeño es el tamaño del pixel más ruido electrónico se genera en la imagen.

- **Resolución espacial:** Una potencial desventaja de la mamografía digital es la reducida resolución espacial, que es la habilidad para visualizar dos objetos pequeños colocados juntos, como imágenes separadas.

Los sistemas mamográficos convencionales con película tienen una resolución espacial teórica de 20 pares de líneas por milímetro (lp/mm) al medir objetos de alto contraste. Sin embargo, la mamografía convencional no puede alcanzar este nivel de resolución espacial debido a factores como el ruido y limitaciones de la película.

Con el sistema digital, la resolución espacial está determinada por el tamaño de los píxeles, cuanto más pequeños son, mayor resolución. El tamaño más pequeño de los píxeles de los sistemas digitales actuales es de 50 μ m y esto se traduce en una resolución espacial de 10 lp/mm, aproximadamente la mitad de la teórica de la mamografía convencional.

- **Otro problema,** que está todavía por resolver, es conseguir un sistema de procesamiento de la imagen digital obtenida, que sea el adecuado para todos los tipos de lesiones

que podemos detectar en una mamografía digital. En la actualidad existen 8 sistemas de procesado o algoritmos en las imágenes digitales. Cada uno de ellos está basado en diferentes aspectos (valoración del histograma, combinación de geometría con técnicas estadísticas, técnica de realce de contraste...). Esto produce que lo que es bueno para detectar y procesar masas mamarias es malo para las microcalcificaciones o viceversa.

5.1.5. Seguridad y efectividad

A la hora de estudiar la seguridad y la efectividad de la mamografía digital nos hemos centrado en los estudios preclínicos y clínicos aportados por la industria (General Electrics) para la aprobación de la comercialización por la FDA (14) y en otros 3 estudios que comparan mamografía convencional con mamografía digital y que hemos obtenido de Medline (estos 3 se refieren a la comercializada por Fuji) (6,13,31).

La industria General Electrics realizó tres estudios de interpretación de la lectura, para evaluar la no inferioridad del mamógrafo digital Senographe 2000D respecto al SFM (mamógrafo con película) (14): Dos de los estudios se realizaron para comparar resultados de curva ROC, sensibilidades y tasas de rellamada para las dos modalidades. Posteriormente se realizó un análisis para comparar evidencia de lesión (incluyendo análisis de evidencia para tipos de lesiones específicas), visibilidad del tejido en la pared del pecho, y visibilidad del tejido en la

línea de la piel. Las conclusiones a las que llegaron y, que se presentan en las tablas de síntesis de la evidencia científica, son las siguientes:

- Las áreas de la curva ROC para los sistemas Senographe 2000 D y SFM son virtualmente idénticas.
- Los análisis de sensibilidad demuestran que el Senographe 2000D tiene una sensibilidad comparable a la del SFM en el cribado y detección del cáncer de mama.
- Los análisis de especificidad demuestran que con el sistema Senographe 2000D la tasa de mujeres vistas por segunda vez es menor.
- Los resultados de los análisis de comparación demuestran que el sistema Senographe 2000D permite una mejor visibilidad del tejido en la línea de la piel que SFM y que el sistema Senographe 2000D es comparable a SFM para la visualización de la lesión y visualización del tejido en la pared del pecho.

Disponemos además de los 3 estudios encontrados en Medline que comparan la mamografía convencional con un sistema digital apoyado por ordenador, y que es el comercializado por Fuji. El soporte utilizado es de fósforo. En 2 de los estudios (13,31) los autores concluyen que, aunque estos sistemas pueden dar buenos resultados se necesita mejorar la resolución espacial. Otro estudio anterior, realizado en 1994 (6) refiere que, aunque la

resolución espacial es un factor limitante, el incremento de contraste compensaría este inconveniente.

En ninguno de estos estudios se realiza un análisis de costes.

5.1.6. Situación en España

En la actualidad existen funcionando dos equipos: uno, todo el Departamento de Imagen que dirige el Dr. Pedrosa, en el Hospital Universitario de San Carlos de Madrid está digitalizado, y otro en el Centro de Patología de la Mama de Madrid.

Se va a instalar otro equipo en el Oncológico de San Sebastián, en Guipúzcoa.

5.1.7. Situación legal para su comercialización

General Electrics obtuvo la aprobación por la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos el 28 de Enero de 2000, para la comercialización de Senographe 2000 D como método de imagen para el diagnóstico y el cribado de la patología de la mama. Una exigencia impuesta por esta organización fue que las mamografías digitales no sean interpretadas en monitor, sino en placas impresas con impresoras láser (no todas las impresoras láser son válidas), con lo que el posible ahorro de la película radiográfica no se está cumpliendo.

En España y antes de la comercialización de cualquier aparato de Rayos X se deben de seguir unos trámites por parte de la industria interesada

que se recogen en el Real Decreto de 30 de Diciembre de 1991 y deben además recibir la marca de la Comunidad Económica Europea (CE) según Directiva Comunitaria 93/42/CEE de 14 de Junio de 1993.

REAL DECRETO 30 DICIEMBRE 1991, NUM 1891/1991. SANIDAD: Regula la instalación y utilización de aparatos de rayos X con fines de diagnóstico médico:

El capítulo III de este Real Decreto se refiere a las empresas de venta y asistencia técnica:

Artículo 5º 1. Cualquier actuación relacionada con la venta y asistencia técnica de los equipos e instalaciones de rayos X con fines de diagnóstico médico deberá ser realizada por Empresas o Entidades autorizadas al efecto.

2. Las Empresas o Entidades que deseen obtener la autorización a que se refiere el apartado anterior deberán formular la correspondiente solicitud ante la Dirección Provincial del Ministerio de Industria, Comercio y Turismo, en cuya demarcación tuvieran su domicilio.

3. La Dirección Provincial del Ministerio de Industria, Comercio y Turismo elevará el expediente a la Dirección General de la Energía, la que previo informe del Consejo de Seguridad Nuclear, que será vinculante en el sentido del artículo 2º b) de la Ley 15/1980, de 22 de abril (R, 1980, 923 y Ap 1975-85, 4225), dictará la resolución que proceda.

Artículo 6º. Las Empresas o Entidades autorizadas, conforme a lo previsto en el artículo anterior, serán inscritas en el Registro que a tal efecto se crea en la Dirección General de la Energía, denominado "Registro de Empresas de

venta y asistencia técnica de equipos de rayos X con fines de diagnóstico médico”.

5.1.8. Conclusiones

La mamografía digital presenta potenciales ventajas con respecto a la mamografía convencional como el hecho de no precisar revelado, por lo que puede disminuir el tiempo de la prueba y los posibles errores en el revelado que precisen repetir imágenes. Permite utilizar sistemas de diagnóstico ayudado por ordenador que pueden servir como segunda lectura de la mamografía. Otra ventaja es la posibilidad de almacenarse en formato electrónico, enviarse por Internet, etc. Además, se puede ampliar una determinada área, pero perdiendo calidad de imagen.

Por lo demás las proyecciones a realizar, la incomodidad de la postura (al continuar siendo precisa la compresión de la mama) y la radiación a la que se somete es similar. Las indicaciones serían las mismas que las de mamografía convencional.

Entre sus inconvenientes está el elevado precio y el hecho de que con los programas actuales la resolución espacial es menor.

Actualmente sólo existe una marca comercial totalmente digital y es el Senographe 2000 D, comercializado por General Electrics.

Fuji tiene comercializado un dispositivo que permite acoplar al mamógrafo convencional para digitalizar la imagen.

La evidencia científica que disponemos de esta técnica es escasa, la mayor parte ha sido proporcionada por la industria, con el consiguiente riesgo de sesgos para poder llegar a conclusiones definitivas. Por ello, consideramos que deben de realizarse estudios de calidad, que evalúen en la clínica las ventajas que supone el mamógrafo digital con respecto al convencional y se debe de realizar un análisis comparativo de costes.

5.2. Impedancia o conductividad eléctrica

5.2.1. Descripción de la técnica

Se trata de una técnica de diagnóstico por imagen de la mama, no invasiva, a tiempo real, que se basa en el mapeo de las diferentes propiedades dieléctricas del tejido mamario normal con respecto al tejido maligno (32) Se basa en los términos de impedancia y de conductividad eléctrica, que son dos conceptos antagónicos: la impedancia eléctrica es una medida cuantitativa de la resistencia de un sistema a permitir el paso de la corriente eléctrica a su través cuando se le aplica un voltaje, y la conductividad es su inverso. A la hora de referirnos a esta técnica lo hacemos con el nombre de impedancia eléctrica.

Las células cancerosas tienen baja impedancia, baja resistencia al paso de la corriente y las células normales tienen alta impedancia. Por ello, las células cancerosas tienen buena conducción de la corriente y son visibles eléctricamente. Estas diferencias se deben a que:

- El contenido de agua y sodio de una célula tumoral es mayor que en las células normales.
- Las células cancerosas tienen menores potenciales de membrana: proteínas de la membrana modificadas y mayor permeabilidad.
- Tienen alteradas la densidad y la orientación.
- Los tejidos malignos muestran una mayor conductividad y capacitancia.(36)

Basándose en estas propiedades eléctricas de las células tumorales se viene empleando desde los años 80 el concepto de impedancia eléctrica para el diagnóstico por imagen de la mama. Se comenzó en Italia con un dispositivo denominado Mammoscan, con buenos resultados. Posteriormente se desarrolló en Israel un dispositivo denominado genéricamente “Electrical impedance scanning (EIS)”, “Multi-frequency Impedance Breast Scanner” que sería la nueva generación del Mammoscan. El nombre comercial es T-Scan 2000, y es actualmente el único dispositivo comercializado. Está comercializado por Siemens y será al que nos vamos a referir.

El T-Scan 2000 se viene utilizando en Italia e Israel desde 1995 aproximadamente.

El modo de utilización es similar al de una ecografía, pero en vez de emplearse ultrasonidos lo que hace es medir las propiedades eléctricas del tejido mamario en el camino existente entre un electrodo emisor y un receptor, que constituye un circuito resistencia-conductor.

Durante el procedimiento la paciente está tumbada y sujeta un cilindro metálico o se le

coloca un parche en el brazo. La fuente eléctrica envía una señal eléctrica de 1 a 2.5 V a la paciente. Para completar el circuito se emplea una sonda con lo que va midiendo la impedancia en la mama. Las señales eléctricas se recogen y se reproducen en una pantalla de ordenador. Las células cancerosas tienen una impedancia eléctrica más baja que las células sanas y esto se traduce en una mancha brillante en la pantalla. Este dispositivo muestra una imagen fisiológica (funcional) de la mama, con respecto a una imagen morfológica (anatómica).

En el tejido normal moderadas variaciones en la impedancia reflejan las diferencias entre diferentes tipos de tejido mamario en la vecindad del sensor. Un tumor maligno tiene típicamente un incremento sustancial de la capacitancia y de la conductividad comparado con los tejidos de alrededor, y su presencia resulta en una región brillante en la imagen presentada en pantalla.

La compañía refiere que el procedimiento no produce molestias ni sensación de corriente eléctrica por la corriente de baja intensidad.

Según datos de Junio de 1999 el precio del sistema T-Scan 2000 se aproxima a los 50.000 dolares.

El procedimiento dura unos 15 minutos y añadiría unos 100 dólares al coste de los exámenes de cribado de la mama (Datos de ECRI Junio, 1999).

5.2.2. Indicaciones

- Está pensado para ser utilizado como complemento a la mamografía en pacientes

con hallazgos mamográficos equívocos (categorías 3 y 4 de ACR BI-RADS).

- Este dispositivo proporciona a los radiólogos información adicional a la hora de recomendar la biopsia mamaria.
- No está indicado para ser empleado en pacientes con indicaciones mamográficas o no mamográficas claras para la biopsia.

Por tanto, está pensado como complemento de la mamografía para tratar de disminuir el número de biopsias innecesarias, en caso de hallazgos mamográficos no concluyentes.

5.2.3. Contraindicaciones

Ninguna conocida.

5.2.4. Precauciones

- No reemplaza métodos de diagnóstico convencionales como mamografía, examen clínico de la mama o ultrasonidos, cuando sean necesarios.

Como el T-Scan no pretende ser un dispositivo de cribado para el cáncer de mama, su empleo en detectar y evaluar lesiones no identificadas por otras modalidades no ha sido estudiado completamente.

Cualquier hallazgo que pueda sugerir una posible lesión no es considerado como hallazgo positivo si no existe un correspondiente hallazgo mamográfico.

- No ha sido estudiado en mujeres embarazadas.
- En personas con marcapasos no se recomienda su utilización por posibles interferencias.

- No debe colocarse la sonda sobre heridas o úlceras abiertas por riesgo de transmisión de infecciones de unos pacientes a otros.

5.2.5. Seguridad

Según el material consultado no se han descrito efectos adversos durante los estudios clínicos previos a la comercialización, ni durante el uso comercial en ninguno de los países donde ha sido comercializado.

5.2.6. Efectividad

Disponemos de estudios preclínicos, in vitro, en los que se evalúan las diferencias en la impedancia eléctrica entre las células sanas y células tumorales.

Disponemos de tres estudios clínicos que estudian la especificidad y la sensibilidad de esta nueva técnica y son los realizados para la aprobación de su comercialización por la FDA: Estos estudios nos han sido aportados por la industria SIEMENS. (38)

En todos ellos se miden los resultados de sensibilidad y especificidad del T-Scan 2000 sólo o como complemento a la mamografía comparándolo con los resultados de la biopsia (que sería la prueba de referencia o gold standard).

- El primer estudio (38) que hemos valorado es referido por la industria como “estudio ciego”. Se trata de un estudio multicéntrico,

prospectivo, de relectura ciega, llevado a cabo en 7 centros clínicos de Europa, Estados Unidos e Israel, entre Mayo de 1995 y Marzo de 1997.

En dicho estudio se recogen prospectivamente los resultados de las mamografías y de T-Scan, se realiza una relectura ciega y se compara la precisión diagnóstica de la mamografía sola comparándola con el uso complementario de T-Scan.

Se realizan 504 biopsias a un total de 481 mujeres.

Este estudio demuestra que el empleo conjunto de la mamografía con T-Scan incrementa la sensibilidad y la especificidad. Concretamente, en 273 casos de mamografía equívoca, que es en los casos que estaría indicado realizar esta prueba, la sensibilidad se incrementa del 60% al 82% ($p=0.02$), mientras que la especificidad se incrementa del 41% al 57% ($p=0.0003$).

En este estudio tanto el examen como la interpretación del resultado de la mamografía y T-Scan se realizan sin el conocimiento de los resultados de otros exámenes (como la exploración clínica, historia...). Esto puede hacer que los resultados sean peores que los que se producirían en la práctica habitual.

- En un estudio diana (38) realizado en dos centros clínicos de Israel (Elisha Hospital y Hadassah Hospital), el examinador tiene conocimiento del hallazgo anómalo en la mamografía o en el examen clínico. De este modo, la sonda de T-Scan puede posicionarse en el área afectada.

Se realiza el examen en un total de 657 lesiones mamarias: 583 procedentes del Elisha Hospital y 74 del Hadassah Hospital. Se trata de lesiones de las que se dispone del resultado de la biopsia. En el Elisha Hospital se estudia a 543 mujeres, pero no se conoce el número de mujeres estudiadas en el Hadassah Hospital. La edad de las participantes y el tamaño de sus lesiones es similar al de las mujeres del estudio previo, pero con una menor incidencia de cáncer (23% en Elisha Hospital y 24% en Hadassah) (En el estudio ciego la incidencia de cáncer era de 36%).

La sensibilidad total en ambos estudios es de 78% y la especificidad de 67% (empleándose sólo el T-Scan).

Disponemos además del estudio realizado en Elisha Hospital (22) La población es de 543 mujeres y se realizan 583 biopsias, de las que 132 son malignas y 451 benignas. La sensibilidad es de 77% y la especificidad de 68%.

- Se realiza un estudio con intención de uso en Pistoia Breast Clinic (38) en Italia. En este estudio se procede como quiere emplearse en la clínica, es decir, el examen con T-Scan se dirige a las lesiones previamente identificadas por mamografía o examen físico y las interpretaciones se realizan conjuntamente con los resultados de la mamografía.

El periodo de estudio es entre Junio de 1997 y Diciembre de 1998. De 64 casos con resultados de la biopsia disponibles, 36 son resultados equívocos (corresponden a niveles de sospecha de mamografía LOS 2 y3, que

serían BI-RADS 3 y la porción relevante de BI-RADS 4).

En estos casos equívocos la sensibilidad empleando la mamografía es del 66.7% y si se asocia con T-Scan 93.3%, $p=0.04$. La especificidad con la mamografía es del 50% y si se asocia con T-Scan se incrementa a 83.3% con $p=0.50$.

Este estudio confirma que cuando se realiza examen con T-Scan del modo que se pretende emplear en la clínica, es decir, examen dirigido a la lesión e interpretación complementaria al resultado de la mamografía, se incrementa la precisión diagnóstica comparándolo con la mamografía sólo.

- Además se aplica un modelo Bayesiano multinomial logístico para combinar los resultados de los tres estudios previos, para confirmar los resultados del estudio de Pistoia (al ser la población muy reducida) y para proporcionar un único dato de sensibilidad y especificidad.

Según este modelo estadístico el T-Scan incrementa la sensibilidad por 0.156 (IC 95%: 0.024-0.288) comparándolo con la mamografía sola, en pacientes con mamogramas equívocos (LOS 2 y 3). La especificidad se incrementa por 0.202 (CI 95%: 0.009-0.388) comparado con la mamografía solo.

Este modelo estadístico predice, además, una disminución sustancial en el número de biopsias negativas, con un incremento del número de cánceres detectados.

En un estudio publicado recientemente y realizado por Malich et al, 2000 (23) se presentan los primeros resultados del empleo del T-Scan 2000, en la clínica. Evalúan a 52 mujeres con 58 hallazgos mamográficos y/o ecográficos sospechosos, empleando dos diferentes modalidades de examen (alta resolución, en el que se realiza un examen local de la lesión sospechosa y resolución estándar, en el que se realiza un examen bilateral de la totalidad de la mama). Se trata de pacientes con lesiones sospechosas de las categorías 2-5 de la clasificación LOS. Empleando la modalidad de alta resolución se obtiene un valor predictivo negativo del 90.5% y un valor predictivo positivo del 73%. Con la modalidad de resolución estándar se obtiene una sensibilidad del 75.9% y una especificidad del 72.4%. Estos autores concluyen que esta técnica puede ser prometedora para verificar hallazgos mamográficos y/o ecográficos sospechosos, sobre todo cuando se emplea la modalidad de alta resolución. Sin embargo, una limitación actual es la existencia de artefactos. En este estudio observamos que los resultados son mejores que los observados previamente y puede explicarse por el hecho de incluir pacientes de los grupos 2 y 5 de la clasificación LOS (Categoría 2=lesión benigna y categoría 5=lesión muy sospechosa de malignidad).

El estado hormonal parece influir en la tasa de falsos positivos durante la exploración con el T-Scan 2000, dependiendo de la fase del ciclo menstrual, en mujeres jóvenes o con el empleo de terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopausicas.

Por ello, una condición para la aprobación por la FDA fue la realización de un estudio postcomercialización de los efectos de los cambios hormonales durante el ciclo menstrual en la capacidad del dispositivo para detectar y distinguir anomalías en la mama.

Perlet et al, 2000 (32) realizan un estudio para valorar la correlación entre los factores hormonales y los falsos positivos en los exámenes con T-Scan 2000. Para ello, examinan una vez por semana durante dos ciclos menstruales a 21 mujeres voluntarias sanas, premenopausicas, con edades comprendidas entre los 24 y 39 años. En sus exámenes observan que los falsos positivos son hallazgos comunes en mujeres premenopausicas, pero que que las “manchas” que corresponden a falsos positivos no persisten durante largos periodos de tiempo. Estos autores concluyen que si estos datos se confirman en otras grupos de mujeres (ya que la muestra estudiada es pequeña) puede proporcionar una base para distinguir entre verdaderos y falsos positivos con examen con T-Scan 2000, ya que los falsos positivos deberían desaparecer en un seguimiento a corto plazo.

No hemos hallado en la literatura estudios que comparen la impedancia eléctrica con la ecografía como métodos complementarios de la mamografía, que serían los estudios que interesaría para valorar hasta qué punto la impedancia puede superar a la ecografía.

5.2.7. Situación en España

Actualmente sólo hay un aparato de diagnóstico de este tipo en funcionamiento, ubicado en el

Hospital 12 de Octubre de Madrid. Se trata del comercializado por la casa Siemens.

Allí, están estudiando los aciertos que tienen con confirmación histológica. En comunicación con personal del centro, apuntan que sólo disponen de resultados confirmados de 34 pacientes en las que se ha colocado previamente un arpón, pero que por el momento están obteniendo resultados similares a los obtenidos en Israel, con un valor predictivo negativo del 80% y un valor predictivo positivo del 37%.

Estos resultados son los que tienen disponibles con fecha 12 de Septiembre de 2000:

Resultados	Número	Porcentaje
Falsos positivos	12	35%
Falsos negativos	3	9%
Verdaderos positivos	7	21%
Verdaderos negativos	12	35%
Total	34	100%

			Valores de Referencia
Biopsias positivas	8		
Valores negativos	2	25%	
Verdaderos positivos	6	75% sensibilidad	69%
Biopsias negativas	21		
Falsos positivos	10	48%	
Verdaderos negativos	11	52% especificidad	45%
		37% Valor predictivo positivo	42%
		80% Valor predictivo negativo	78%

5.2.8. Situación legal para su comercialización

El dispositivo TransScan 2000 Breast Imaging System está fabricado en Israel por TransScan Research and Development Co. Ltd.

Fue autorizado por el Ministerio de Sanidad de dicho país en 1995 para su venta en Israel como

complemento a métodos convencionales para el examen de la mama.

Su clasificación según la Directiva 93/42/CEE es IIa y recibió la marca de CE el 21 de Noviembre de 1997. También ha sido aprobado para su empleo en Grecia (1997) y en Rusia, Corea y China (1998).

Su aprobación por la FDA de USA para su comercialización tuvo lugar el 16 de diciembre de 1999.

5.2.9. Conclusiones

La impedancia eléctrica es una técnica diagnóstica que ha surgido como complemento de la mamografía convencional en pacientes con hallazgos dudosos (categorías 3 y 4 de ACR BI-RADS).

Se trata de una técnica sencilla de realizar, que no utiliza radiación, con un coste relativamente bajo, y que se basa en la medición de las diferencias eléctricas entre los tejidos sanos y patológicos de la mama.

Se dispone de escasos estudios que aporten datos “in vivo”, y además, pueden estar sesgados ya que la mayoría han sido realizados por la industria antes de la autorización para su comercialización. Teniendo en cuenta estos estudios el emplear la impedancia eléctrica junto con la mamografía puede incrementar la especificidad y la sensibilidad, sobre todo en mujeres jóvenes, en las que la mamografía convencional tiene sus limitaciones. Pero estos estudios no son concluyentes.

VI. Conclusiones finales

6. CONCLUSIONES FINALES

En este estudio se ha realizado una revisión de la información disponible sobre dos nuevas técnicas para el diagnóstico por imagen de la mama (mamografía digital e impedancia eléctrica).

Estas técnicas han surgido con la idea de mejorar las opciones diagnósticas existentes en la actualidad, ya que la mamografía convencional que es la prueba de referencia tiene limitaciones por su relativa baja especificidad. Esto hace que con frecuencia se tengan que realizar biopsias que pueden ser innecesarias.

Son dos técnicas a tener en cuenta en el futuro para el diagnóstico de la patología mamaria. Sin embargo, por el momento no se dispone de estudios de buena calidad metodológica que permitan llegar a conclusiones definitivas sobre sus ventajas o inconvenientes con respecto a las alternativas disponibles en el mercado.

Creemos que se debería realizar estudios adicionales de diseño aleatorio y con grupo control, comparando mamografía digital con mamografía convencional y la impedancia eléctrica frente a la ecografía como técnicas complementarias a la mamografía convencional.

Interesan además estudios de coste-efectividad, sobre todo en el caso de la mamografía digital, ya que se trata de una técnica de mayor coste que la mamografía convencional.

VII. Glosario

7. GLOSARIO

- *Capacitancia*: sería la carga dividido por el voltaje. Aplicado en este caso al campo de la biología sería almacenamiento de carga en la membrana de la célula.

- *Conductividad*: es el inverso de la resistencia. Aplicado a la biología sería la conducción de la corriente eléctrica por el fluido celular.

- *Resistencia*: oposición de un material al paso de la corriente eléctrica.

- *Sensibilidad*: Capacidad de la prueba para identificar verdaderos enfermos.

$$S = \frac{\text{Enfermos con prueba (+) / enfermos estudiados con la prueba}}{a / (a+c)}$$

- *Especificidad*: Capacidad de la prueba para identificar verdaderos sanos.

$$E = \frac{\text{Sanos con prueba (-) / sanos estudiados con la prueba}}{b / (b+d)}$$

- *Efectividad diagnóstica*: Proporción de individuos bien identificados con la prueba.

$$ED = \frac{VP + VN}{\text{Enfermos} + \text{Sanos}}$$

- *Valor predictivo positivo*: Probabilidad de estar enfermo si la prueba es positiva.

- *Valor predictivo negativo*: Probabilidad de estar sano si la prueba es negativa.

	Enfermos	Sanos
Prueba positiva	A Verdaderos positivos	B Falsos positivos
Prueba negativa	C Falsos negativos	D Verdaderos negativos

- *Curva ROC (Receiver operating characteristic)* Permite la elección del punto de corte que se corresponda con la mejor combinación de sensibilidad y especificidad. Describe la capacidad discriminativa de la prueba independientemente de la prevalencia de la enfermedad y del punto de corte. Es una representación gráfica en la que en el eje vertical se presentan los verdaderos positivos (sensibilidad) y en el eje horizontal los falsos positivos (1-especificidad) para diferentes puntos de corte. Se obtiene una curva: si el área que deja por debajo es de un 100% nos encontramos ante la máxima capacidad discriminativa de la prueba; si es de un 50% la prueba no tiene capacidad discriminativa.

VIII. Bibliografía

8. BIBLIOGRAFÍA

1. AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS (AETS) INSTITUTO DE SALUD CARLOS III- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO “*Diagnóstico de Lesiones mamarias detectadas en Cribado Poblacional de Cáncer de Mama mediante Mamografía. ABBI: Nuevo instrumento de Biopsia Histológica por punción*”. Madrid: AETS- Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 1999.
2. DOCUMENTO OSTEBA 1994: *Detección precoz del cáncer de mama en la CAPV*.
3. ADLER DD, LIGHT RJ, GRANSTROM P, HUNTER TB, HUNT KR. *Follow-up benign results of stereotactic core breast biopsy*. Acad Radiol 2000 Apr;7(4):248-53.
4. BOCCIGNONE G, CHIANASE A, PICARIELLO A. *Computer aided detection of microcalcifications in digital mammograms*. Comput Biol Med 2000 Sep;30(5):267-86.
5. Borràs JM, coordinador. *El cribaje del cáncer de mama en Cataluña: coste-efectividad, impacto asistencial y coste del tratamiento del cáncer de mama*. Barcelona: Institut Català d’Oncologia-Agència d’Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, noviembre 1996.
6. BRETTE DS, WARD SC, PARKIN GJ, COWEN AR, SUMSION HJ. *A clinical comparison between conventional and digital mammography utilizing computed radiography*. Br J Radiol 1994 May;67(797):464-8.
7. CHAUVEAU N, HAMZAOU L, ROCHAIX P, RIGAUD B, VOIGT JJ, MORUCCI JP. *Ex vivo discrimination between normal and pathological tissues in human breast surgical biopsies using bioimpedance spectroscopy*. Ann N Y Acad Sci 1999 Apr 20;873:42-50.
8. CORNISH BH, CHAPMAN M, THOMAS BJ, WARD LC, BUNCE IH, HIRST C. *Early diagnosis of lymphedema in postsurgery breast cancer patients*. Ann N Y Acad Sci 2000 May;904:571-5.
9. CUZICK J, HOLLAND R, BARTH V, DAVIES R, FAUPEL M, FENTIMAN I ET AL. *Electropotential measurements as a new diagnostic modality for breast cancer*. Lancet 1998 Aug;352(9125):359-63.
10. DA SILVA JE, DE SA JP, JOSSINET J. *Classification of breast tissue by electrical impedance*. Med Biol Eng Comp 2000 Jan;38(1):26-30.
11. EDELL SL, EISEN MD. *Current imaging modalities for the diagnosis of breast cancer*. Del Med J 1999 Sep;71(9):377-82.
12. GAVRIELIDES MA, LO JY, VARGAS-VORACEK R, FLOYD CE JR. *Segmentation of suspicious clustered microcalcifications in mammograms*. Med Phys 2000 Jan;27(1):13-22.
13. GASPARD-BAKHACH S, DILHUYDY MH, BONICHON F, BARREAU B, HENRIQUES C, MAUGEY-LAULOM B. *[ROC analysis comparing screen film mammography and digital mammography]*. J Radiol. 2000 Feb;81(2):133-9 French.

14. General Electrics Medical System:
www.ge.com/medical/whc/mswhfda.html
15. GRECO M, AGRESTI R, GIOVANAZZI R. *Impact of the diagnostic methods on the therapeutic strategies.* Q J Nucl Med 1998 Mar;42(1):66-80.
16. HANSEN S, COLD S, PETERSEN PH, ROSE C. *Estimates of sources of variation (variance components) of bioelectrical impedance and anthropometric measurements in an epidemiological case-control study of breast cancer.* Eur J Clin Nutr 1997 Nov;51(11):764-70.
17. HIDER P, NICHOLAS B. *The early detection and diagnosis of breast cancer: a literature review- an update.* NZHTA Report 1999;2(2).
18. JOSSINET J, SCHMITT M. *A review of parameters for the bioelectrical characterization of breast tissue.* Ann N Y Acad Sci 1999 Apr 20;873:30-41.
19. JOSSINET J. *The impedivity of freshly excised human breast tissue.* Physiol Meas 1998 Feb;19(1):61-75.
20. JOSSINET J. *Variability of impedivity in normal and pathological breast tissue.* Med Biol Eng Comput 1996 Sep;34(5):346-50.
21. KOBATAKE H, MURAKAMI M, TAKEO H, NAWANO S. *Computerized detection of malignant tumors on digital mammograms.* IEEE Trans Med Imaging 1999 May;18(5):369-78.
22. LAVER-MOSKOVITZ O. *T-Scan 2000 Breast Impedance Imager, New Adjunct to Mammography for Breast Cancer Detection: Review of 583 Biopsy Cases.* 1998, Feb. (Estudio aportado por la industria: Siemens).
23. MALICH A, FRITSCH T, ANDERSON R, BOEHM T, FREESMEYER MG, FLECK M ET AL. *Electrical impedance scanning for classifying suspicious breast lesions: first results.* Eur Radiol 2000;10(10):1555-61.
24. MATTHEWS BD, WILLIAMS GB. *Initial experience with the advanced breast biopsy instrumentation system.* Am J Surg 1999 Feb;177(2):97-101.
25. MORIMOTO T, KIMURA S, KONISHI Y, KOMAKI K, UYAMA T, MONDEN Y, KINOUCI Y, IRITANI T. *A study of the electrical bio-impedance of tumors.* J Invest Surg Jan-Feb;6(1):25-32.
26. NETSCH T, PEITGEN HO. *Scale-space signatures for the detection of clustered microcalculations in digital mammograms.* IEEE Trans Med Imaging 1999 Sep;18(9):774-86.
27. NEWMAN J. *Recent advances in breast cancer imaging.* Radiol Technol 1999 Sep-Oct;71(1):35-54; quiz 55-7.
28. NIELDS MW, GALATY RR JR. *Digital mammography: a model for assessing cost-effectiveness.* Acad Radiol 1998 Sep;5 Suppl 2:S310-3.
29. OHMINE Y, MORIMOTO T, KINOUCI Y, IRITANI T, TAKEUCHI M; MONDEN Y. *Noninvasive measurement of the electrical bioimpedance of breast tumors.* Anticancer Res 2000 May-Jun;20(3B):1941-6.
30. OSTERMAN KS, KERNER TE, WILLIAMS DB, HARTOV A, POPLACK SP, PAULSEN KD. *Multifrequency electrical impedance imaging: preliminary in vivo experience in breast.* Physiol Meas 2000 Feb;21(1):99-109.

31. (Abstract) PERLET C, BECKER C, SITTEK H, PISTITSCH C, JAGER L, KESSLER M ET AL. *A comparison of digital luminescence mammography and conventional film-screen system: preliminary results of clinical evaluation.* Eur J Med Res 1998 Mar 23;3(3):165-71.
32. PERLET C, KESSLER M, LENINGTON S, SITTEK H, REISER M. *Electrical impedance measurement of the breast: effect of hormonal changes associated with the menstrual cycle.* Eur Radiol 2000;10(10):1550-4.
33. PIGOTT KH, DISCHE S, VOJNOVIC B, SAUNDERS MI. *Sweat gland function as a measure of radiation change.* Radiother Oncol 2000 Jan;54(1):79-85.
34. PIPERNO G. *Diagnosis and Management of Breast Disease using Electrical Impedance Scanning as Adjunct to Conventional Diagnostic Modalities: Case Reports from Pistoia Breast Cancer.* 1997, Mar. (Estudio aportado por la industria, Siemens).
35. PISANO ED, PARHAM CA. *Digital mammography, sestamibi breast scintigraphy, and positron emission tomography breast imaging.* Radiol Clin North Am 2000 Jul;38(4):861-9.
36. PISANO ED, JOHNSTON RE, CHAPMAN D, GERADTS J, IACocca MV, LIVASY CA ET AL. *Human breast cancer specimens: diffraction-enhanced imaging with histologic correlation—improved conspicuity of lesion detail compared with digital radiography* Radiology 2000 Mar;214(3):895-901.
37. RIGAUD B, MORUCCI JP, CHAUVEAU N. *Bioelectrical impedance techniques in medicine. Part I: Bioimpedance measurement. Second section: impedance spectrometry.* Crit Rev Biomed Eng 1996;24(4-6):257-351.
38. SIEMENS. Estudios aportados por la industria y también obtenidos de la web: www.transscan.co.il/products.html
39. STEFANOYIANNIS AP, COSTARIDOU L, SAKELLAROPOULOS P, PANAYIOTAKIS G. *A digital density equalization technique to improve visualization of breast periphery in mammography.* Br J Radiol 2000 Apr;73(868):410-20.
40. TOHNOSU N, OKUYAMA K, KOIDE Y, KIKUCHI T, AWANO T, MATSUBARA H ET AL. *A comparison between ultrasonography and mammography, computed tomography and digital subtraction angiography for the detection of breast cancers.* Surg Today 1993;23(8):704-10.
41. UNIVERSITY OF YORK. NHS CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. *The management of primary breast cancer.* Effective Health Care. 1996;2(6):pp.16.
42. WEI D, CHAN HP, PETRICK N, SAHINER B, HELVIE MA, ADLER DD ET AL. *False-positive reduction technique for detection of masses on digital mammograms: global and local multiresolution texture analysis.* Med Phys 1997 Jun;24(6):903-14.
43. WTOREK J, POLINSKI A, STELTER J, NOWAKOWSKI A. *Cells for measurements of biological tissue complex conductivity.* Technol Health Care 1998 Sep;6(2-3):177-93.

44. XUNTA DE GALICIA. CONSELLERÍA DE SANIDADE E SERVIZOS SOCIAIS. DIRECCIÓN XERAL DE SAÚDE PÚBLICA. *Control de Calidad en mamografía. Guía Práctica*. Documentos técnicos de Salud Pública. Serie C. Nº2.
45. YIN FF, GIGER ML, DOI K, VYBORNY CJ, SCHMIDT RA. *Computerized detection of masses in digital mammograms: automated alignment of breast images and its effect on bilateral-substraction technique*. Med Phys 1994 Mar;21(3):445-52.
46. YIN FF, GIGER ML, DOI K, VYBORNY CJ, SCHMIDT RA. *Computerized detection of masses in digital mammograms: investigation of feature-analysis techniques*. J Digit Imaging 1994 Feb;7(1):18-26.

XII. Tablas de síntesis de la evidencia científica

TABLA 1: ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA MAMOGRAFÍA DIGITAL (1 de 2)

REFERENCIA	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Estudio aportado por GE (14)	Evaluar la inferioridad comparado con SFM en una población mixta de diagnóstico y cribado.	625 mujeres (44 con cáncer y 581 sin cáncer) identificadas de una cohorte diagnóstica y una cohorte de cribado. Media de edad: 55 años. 61% de los cánceres estadio 0 o 1 43% <= 1 cm y 57% > 1 cm.	Mamografía convencional versus digital.	<p>Curva ROC para S2000D: 0.722 y para SFM 0.723. La hipótesis nula de que la curva ROC de S2000D es más baja que la de SFM por más de 0.10 se rechazó ($p < 0.0001$).</p> <p>Sensibilidad: para todos los estadios y tamaños de cáncer fue para S2000D de 68% y para SFM 70%.</p> <p>Especificidad: para todos los tamaños y estadios fue para S2000D de 55% y de 53% para SFM. Tasa de rellamada para lesiones que resultaron benignas es para S2000D de 45% y para SFM de 47%</p>	<ul style="list-style-type: none"> Las curvas ROC para ambos sistemas son idénticas. Sensibilidad de S2000D es comparable a la del sistema convencional para el cribado y detección de cáncer de mama. Los análisis de especificidad demostraron que S2000D resulta en una menor tasa de mujeres que son llamadas de nuevo. El análisis side-by-side demostró que S2000D permite mayor visibilidad del tejido en la línea de la piel y que S2000D es comparable a SFM para detectar la lesión y visualizar el tejido de la pared torácica
Gaspar Bakhrach, 2000 (13)	Comparar los resultados de los radiólogos en mamografía con película versus sistema digital.	123 mamogramas de 113 pacientes	Mamografía con película versus digital (storage phosphor)	<ul style="list-style-type: none"> Los resultados con tensión incrementada son mejores con película que con sistema digital entre 26 y 30 kv. Resultados para fibras: el método convencional es mejor para cualquier tensión. Resultados para microcalcificaciones para tensión incrementada: las puntuaciones son iguales para los dos métodos Resultados para masas: Puntuaciones idénticas para técnica convencional y digital Para obtener con la técnica digital la misma puntuación que con la convencional hay que incrementar la dosis de radiación. Curva ROC para modo de "detección": los resultados de los radiólogos son levemente significativamente mejores para el método convencional. Área bajo la curva para mamografía digital: 0.88 y para mamografía convencional: 0.85, $p=0.04$. Curva ROC para modo simulado de "diagnóstico": los resultados son mejores para la técnica convencional sin diferencias estadísticamente significativas. Área bajo la curva para mamografía digital 0.7710 y para mamografía convencional 0.7230; $p=0.2402$. Curva ROC con cambio del "gold standard" para decisión de ir a biopsia: los resultados de los radiólogos son superponibles pero con mayor especificidad del método convencional para la misma sensibilidad: Área bajo la curva para mamografía digital 0.849 y para mamografía convencional 0.837; $p=0.591$. 	<p>Los lectores consideraron que los mamogramas digitales eran menos sospechosos para hallazgos de cáncer.</p> <p>El estudio de concordancia como el propuesto por la FDA indica que la probabilidad de que un mamograma digital negativo corresponda con un mamograma convencional negativo es el 85% (valor indicado por FDA del 85%). Probabilidad de que una mamografía numérica positiva correspondiera a una mamografía convencional positiva es el 75% (valor del 90%)</p>

TABLA 1: ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA MAMOGRAFÍA DIGITAL (2 de 2)

REFERENCIA	DISEÑO	OBJETIVO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Perlet, 1998 (31) (Sólo abstract disponible)	Ensayo controlado aleatorizado y clínico	Determinar si la mamografía digital por luminiscencia puede emplearse como herramienta diagnóstica	22 pacientes con hallazgos mamográficos sospechosos empleando sistema convencional y digital para comparar	Mamografía convencional con película con mamografía digital 4 radiólogos examinan cada par de imágenes	Detección de microcalcificaciones y masas sólidas es superior con sistema digital debido al incremento del realzamiento con el contraste asociado con sistemas digitales. La caracterización de detalles morfológicos es inferior con los sistemas digitales, seguramente debido a la reducción de la resolución espacial. No se hallan diferencias estadísticamente significativas en la diferenciación de lesiones benignas y malignas con ambos sistemas. La precisión del diagnóstico mamográfico se investigó en estudio ROC y se encontraron valores similares con ambas técnicas	La mamografía digital se convertirá en una herramienta diagnóstica aceptable, aunque son deseables mejoras, especialmente en la resolución espacial
Brettle, 1994 (6)	Estudio comparativo de interpretación de lectura	Evaluar la efectividad de la radiografía computerizada versus mamografía convencional	138 imágenes (62% no anomalías y 38% microcalcificaciones, masas o ambos)	Mamografía convencional versus mamografía digital empleando radiografía computerizada	<ul style="list-style-type: none"> La resolución de la radiografía computerizada menor que la película. Niveles de ruido similares para ambas técnicas, pero las imágenes digitales ocasionalmente contenían mayores niveles de artefactos de polvo. En una ocasión estos artefactos equivocaron un racimo de microcalcificaciones 	Estadísticamente las curvas ROC indican que la radiografía computerizada produce imágenes comparables a las de la película. Esto puede ser porque el incremento de contraste compensa las limitaciones de la resolución y estos hallazgos se correlacionan con su experiencia clínica

TABLA 2: ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA IMPEDANCIA ELÉCTRICA (1 de 2)

REFERENCIA	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Laver-Moskowitz, 1998 (22)	Investigar la precisión diagnóstica de EIS cuando se dirige directamente sobre lesiones identificadas por otros medios	543 pacientes sometidas a 583 biopsias Media de edad: 51.5	T-Scan en pacientes que van a ser sometidas a biopsia comparando resultados con la biopsia. No se realiza lectura conjunta con mamografía	<p>Para todas las pacientes: Sensibilidad 77% (132), especificidad 68% (451), VP (+) 42%, VP (-) 91%</p> <p>1 Menores de 50 años Sensibilidad 81% (42), especificidad 70% (236), VP (+) 33%, VP (-) 95%</p> <p>1 Mayores de 50 años Sensibilidad 76% (90), especificidad 66% (215), VP (+) 48%, VP (-) 87%</p> <p>Lesión palpable: Sensibilidad 85% (41), especificidad 67% (57), VP (+) 65%, VP (-) 86%.</p> <p>Lesión no palpable: Sensibilidad 74% (91), especificidad 69% (394), VP (+) 35%, VP (-) 92%.</p> <p>Menores de 50 años y lesión no palpable: Sensibilidad: 75% (20) y especificidad 71% (197), VP (+) 21%, VP (-) 97%.</p> <p>Lesión 3-10 mm: Sensibilidad 78% (27) y especificidad 65% (80).</p> <p>Lesión 11-20 mm: Sensibilidad 81% (57), y especificidad 64% (119).</p> <p>Lesión 20-80 mm: Sensibilidad 62% (13) y especificidad 67% (36).</p> <p>IDC (invasive): Sensibilidad 80% (90)</p> <p>DCIS (in situ): Sensibilidad: 75% (66)</p>	<p>El T-Scan diagnóstica el cáncer en mujeres de todas las edades y en lesiones palpables y no palpables de lesiones malignas invasivas e in-situ, con una sensibilidad entre el 74% y 85%, y especificidad 64% y 71%, dependiendo de la subpoblación.</p> <p>La alta especificidad del examen directo de T-Scan indica una promesa sustancial como adyuvante útil a la mamografía en ayudar a manejar a pacientes cuyos hallazgos mamográficos son equívocos entre biopsia o seguimiento a corto plazo.</p> <p>Futura investigación incluye la evaluación de la precisión de EIS combinado con la mamografía y hallazgos clínicos, y la evaluación de los efectos en la precisión de EIS de características de la paciente y de la mama (ciclo menstrual, niveles hormonales...)</p>
Blinded Study (Aportado por Siemens) (38)	Evaluar el incremento de la precisión con T-Scan asociado a mamografía, pero sin conocer resultados de otras pruebas diagnósticas	Biopsiadas 504 mamas de 481 pacientes	Mamografía sola versus T-Scan sola versus mamografía + T-Scan. En todos los casos la prueba de referencia es la biopsia	<p>No se recogieron casos de efectos adversos</p> <p>1 Todos los casos (504) Sensibilidad (sólo T-Scan 68%, mamografía 82%, junto con T-Scan 88%) p= 0.01 Especificidad (sólo T-Scan 47%, mamografía 39%, con T-Scan 51%) p=0.0003 VPP (sólo T-Scan 42%, Mamografía 43%, junto con T-Scan 50%) p= 0.02 VPN (sólo T-Scan 73%, mamografía sólo 80%, junto con T-Scan 89%) p=0.03</p> <p>Mamografías equívocas (273) Sensibilidad (mamografía sola 60%, junto con T-Scan 82%) p=0.02 Especificidad (mamografía sola 41%, junto con T-Scan 57%) p=0.0003</p>	<p>El protocolo para este estudio requería que los exámenes e interpretaciones de T-Scan y mamografía fueran realizados sin el conocimiento de otros exámenes. Esto no es lo que se hace en la clínica, en que se precisan estudios compartidos</p> <p>De todos modos, según este estudio se produce un incremento de precisión diagnóstica al asociar mamografía con T-Scan respecto a mamografía sola</p>
Targeted Study (38)	Valorar el incremento de precisión de T-Scan cuando se dirige a la lesión sospechosa diagnosticada por otros medios	Pacientes con lesiones mamarias y sometidas a biopsia en 2 centros hospitalarios. Son 657 casos*.	Valorar la mejora de la precisión diagnóstica con T-Scan	<p>Sensibilidad: Todas las lesiones (78%), palpables (85%), no palpables (75%) Especificidad: Todas las lesiones (67%), palpables (66%), no palpables (67%)</p>	<p>El hecho de conocer previamente la localización de la lesión y dirigir la exploración sobre ella incrementa la sensibilidad y la especificidad respecto a los resultados de T-Scan sólo en el estudio previo</p>
Estudio con intención de uso (38)	Emplear el T-Scan como se quiere hacer en la práctica: primero identificación de lesiones e interpretación conjunta del T-Scan con la mamografía	36 resultados de biopsia con hallazgos equívocos	T-Scan y mamografía en casos de biopsia equívoca	<p>Casos equívocos (LOS 2 y 3)= 36 Sensibilidad: Mamografía 66.7%, junto con T-Scan 93.3% p=0.04 Especificidad: Mamografía 50%, junto con T-Scan 83.3% p=0.50</p>	<p>En este estudio los casos equívocos son pocos. 36. Pero según este estudio el examen con T-Scan con intención de uso (incluyendo examen diana e interpretación conjunta) incrementa la precisión diagnóstica si se compara con la mamografía sola</p>

TABLA 2: ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA IMPEDANCIA ELÉCTRICA (2 de 2)

REFERENCIA	OBJETIVOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Perlet, 2000 (32)	Evaluar la influencia de los factores hormonales en la medida de impedancia eléctrica con TS 2000	21 mujeres sanas premenopausicas voluntarias (24-39 años)	Valoración con T-Scan 2000 una vez por semana durante dos ciclos menstruales	<p>Como promedio, aparecía al menos 1 "mancha" ("spot") en el 47% de las imágenes de mujeres que no tomaban anticonceptivos orales y en el 44% de las mujeres que los tomaban.</p> <p>El número de "manchas" variaba durante el ciclo menstrual teniendo un máximo en las semanas 3 y 5.</p> <p>Después de 1 semana sólo aparecían un 15% de las "manchas" y ninguna persistía más de 3 semanas consecutivas.</p>	<p>Los resultados muestran, si se respaldan con la observación de otras poblaciones de mujeres, que los falsos positivos son frecuentes en mujeres premenopausicas. Sin embargo, estos falsos positivos no persisten durante largos periodos de tiempo.</p> <p>Esta información puede proporcionar una base para la diferenciación, con el empleo de T-Scan 2000, entre "manchas" que sean verdaderos positivos y falsos positivos, ya que cabe esperar que los falsos positivos desaparezcan en un seguimiento a corto plazo.</p>
Malich, 2000 (23)	Evaluar la precisión clínica de esta nueva técnica en el diagnóstico de cánceres.	52 mujeres con 58 hallazgos ecográficos y/o mamográficos sospechosos.	Valoración con T-Scan 2000 a mujeres con hallazgos mamográficos y/o ecográficos sospechosos.	<p>Se emplean dos modos diferentes de examen (alta resolución y resolución normal)</p> <p>A todas las mujeres se les realizó mamografía MR y se les sometió core-biopsy o tratamiento quirúrgico tras el examen con TS-2000.</p> <p>Modo alta resolución del T-Scan (examen local de la lesión sospechosa): Fueron correctamente identificadas 27 de 29 lesiones malignas (93,1%) y 19 de 29 lesiones benignas (65,5%). Valor predictivo negativo 90,5% y valor predictivo positivo 73%</p> <p>Modo de resolución normal (examen completo de ambas mamas): Identificados correctamente 22 de 29 lesiones malignas (sensibilidad del 75,9%) y 22 de 29 lesiones benignas (especificidad 72,4%)</p>	<p>La impedancia eléctrica parece ser una nueva técnica prometedora que aporta una sensibilidad relativamente alta para la verificación de lesiones mamográficas y/o ecográficas sospechosas, especialmente cuando se emplea en el modo de alta resolución, para el examen local de las lesiones.</p> <p>Pero los artefactos son actualmente una limitación.</p>