

EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA MAMOGRAFÍA CON CONTRASTE EN PACIENTES DERIVADAS DEL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA.

Laura García Hernández, Marina Álvarez Benito, José Luis Raya Povedano, Margarita Pedrosa Garriguet.
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

1. Objetivo.

Valorar la aportación de la mamografía con contraste en la atención de mujeres derivadas de un programa de detección precoz de cáncer de mama, comparando sus índices diagnósticos con la mamografía digital.



2. Material y métodos.

- **Tipo de estudio:**

Hemos realizado un estudio observacional analítico prospectivo de evaluación de pruebas diagnósticas en una muestra consecutiva de mujeres derivadas del programa de detección precoz del cáncer de mama (PDPCM), para valorar, mediante el cálculo de sus índices diagnósticos y curvas de características operativas (ROC), el rendimiento diagnóstico de la mamografía con contraste y compararlo con la prueba de referencia como es la mamografía digital.

- **Población de estudio:**

470 mujeres de 50 a 69 años.

- **Criterios de inclusión:**

Todas las mujeres derivadas del PDPCM en el periodo de junio a diciembre de 2021.

- **Criterios de exclusión:**

Contraindicación para la administración del contraste, negativa a la realización de esta prueba y no concluir el proceso diagnóstico.

2. Material y métodos.

• Realización de la prueba:

A todas las mujeres participantes se les realizó mamografía digital con tomosíntesis y tras la administración de contraste endovenoso, previa firma de consentimiento informado.

Utilizamos un equipo de mamografía digital (Hologic 3D Dimensions) con un software para mamografía con contraste, que permite obtener dos imágenes (alta y baja energía) por cada una de las proyecciones.

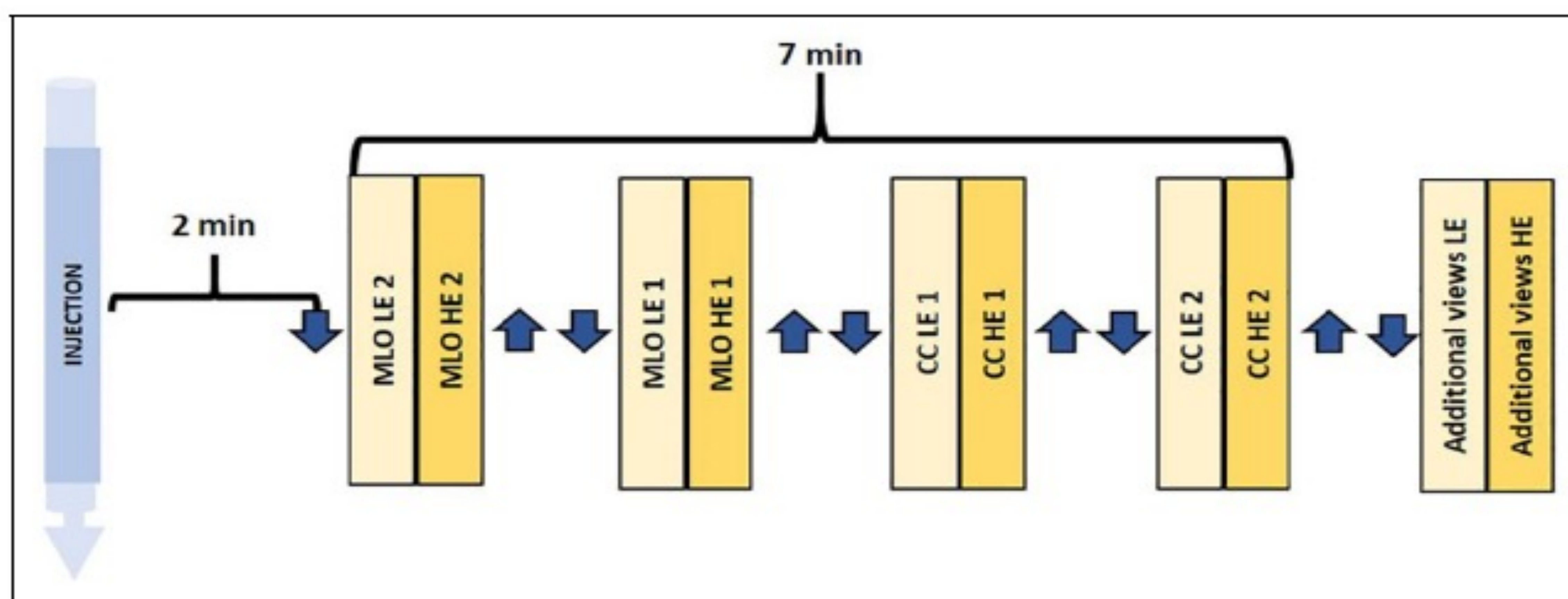
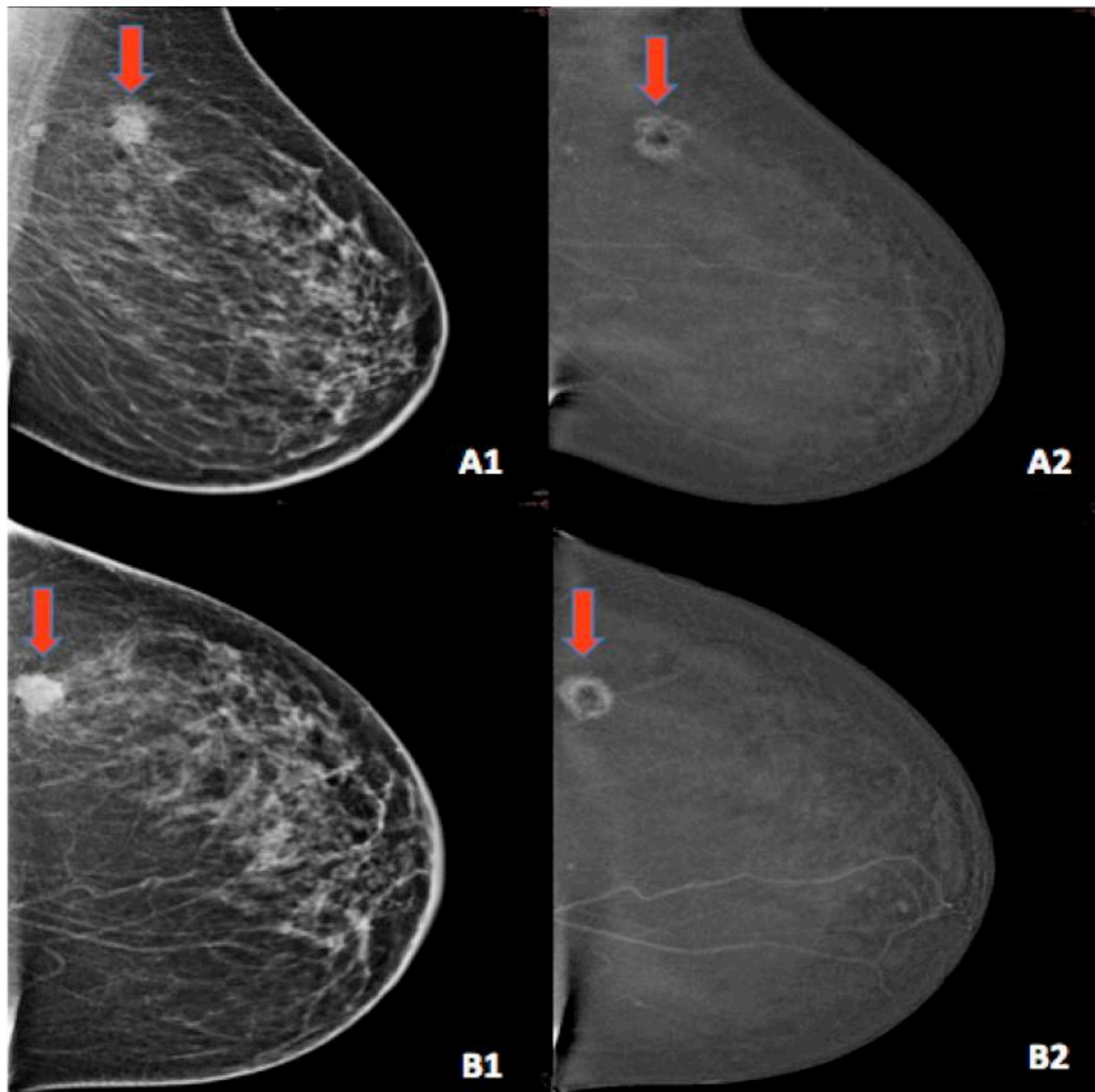


Figure 2. Schematic workflow of contrast-enhanced mammography exam. Abbreviations: craniocaudal = CC, mediolateral oblique = MLO, HE = high-energy, LE = low-energy. Symbols: 1 = breast of interest, 2 = contralateral breast, arrow down = compression, arrow up = release compression. * Protocol used by the authors. Note that some authors start with the breast of interest and some start with CC view.

Kornecki A. Current Status of Contrast Enhanced Mammography: A Comprehensive Review. *Can Assoc Radiol J.* 2022 Feb;73(1):141-156. <https://doi.org/10.1177/08465371211029047>

Contraste utilizado: Iopramida, Ultravist 300, Bayer Healthcare, Berlín, Alemania a una dosis de 1,5 ml/kg con una velocidad de 3 ml/segundo.

2. Material y métodos.



- **A: Proyección Oblicuo-Medio-Lateral.**
- **B: Proyección cráneo-caudal.**

Las imágenes de baja energía son superponibles a las imágenes de la mamografía digital (A1, B1). En estas imágenes se señala un nódulo espiculado en cuadrante superior derecho.

Las imágenes de alta y baja energía se procesan, obteniendo la imagen recombinada, que resalta las áreas de captación del contraste al tiempo que suprime la señal de fondo que se corresponde con tejido mamario. Estas imágenes recombinadas resaltan las lesiones que captan contraste debido a su vascularización (A2, B2).

En función de los hallazgos detectados en la mamografía con contraste se decidió la necesidad de realizar o no otras pruebas complementarias como ecografía mamaria, proyecciones mamográficas complementarias o biopsia mamaria.

2. Material y métodos.

• Valoración del estudio.

Esta fue la hoja de recogida de datos.

AN:		Fecha cita	
Mamografía cribado <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> DBT.			
1	Lectura 1 <input type="checkbox"/> NORMAL <input type="checkbox"/> Nódulo <input type="checkbox"/> Calcificaciones <input type="checkbox"/> Distorsión <input type="checkbox"/> Asimetría	Lectura 1 Categoría <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Lectura 2 <input type="checkbox"/> NORMAL <input type="checkbox"/> Nódulo <input type="checkbox"/> Calcificaciones <input type="checkbox"/> Distorsión <input type="checkbox"/> Asimetría
	Lectura 2 Categoría <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Hallazgos adicionales DBT biopsiados <input type="checkbox"/> No hay hallazgos adicionales biopsiados. <input type="checkbox"/> Hay hallazgos adicionales biopsiados benignos. <input type="checkbox"/> Hay hallazgos adicionales malignos que modifican la planificación quirúrgica.	
2	Hallazgo DM <input type="checkbox"/> NORMAL <input type="checkbox"/> Nódulo <input type="checkbox"/> Calcificaciones <input type="checkbox"/> Distorsión <input type="checkbox"/> Asimetría	NÓDULO <input type="checkbox"/> Circunscrito <input type="checkbox"/> Oculto <input type="checkbox"/> Mal delimitado <input type="checkbox"/> Microlobulado <input type="checkbox"/> Espiculado	NÓDULO <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Nuevo o mayor <input type="checkbox"/> Primero <input type="checkbox"/> Único <input type="checkbox"/> Múltiple
	CATEGORÍA DM <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Hallazgos adicionales contraste biopsiados <input type="checkbox"/> No hay hallazgos adicionales biopsiados. <input type="checkbox"/> Hay hallazgos adicionales biopsiados benignos. <input type="checkbox"/> Hay hallazgos adicionales malignos que modifican la planificación quirúrgica.	
3	Hallazgo DBT <input type="checkbox"/> NORMAL <input type="checkbox"/> Nódulo <input type="checkbox"/> Calcificaciones <input type="checkbox"/> Distorsión <input type="checkbox"/> Asimetría	NÓDULO <input type="checkbox"/> Circunscrito <input type="checkbox"/> Oculto <input type="checkbox"/> Mal delimitado <input type="checkbox"/> Microlobulado <input type="checkbox"/> Espiculado	NÓDULO <input type="checkbox"/> Estable <input type="checkbox"/> Nuevo o mayor <input type="checkbox"/> Primero <input type="checkbox"/> Único <input type="checkbox"/> Múltiple
	CATEGORÍA DBT <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Proyecciones adicionales <input type="checkbox"/> No realizadas <input type="checkbox"/> Realizadas y cambian la decisión <input type="checkbox"/> Realizadas y no cambian la decisión	
3DQuorum <input type="checkbox"/> 3DQ sustituye a la DBT. <input type="checkbox"/> La DBT es necesaria			
4	Contraste <input type="checkbox"/> Lesión índice <input type="checkbox"/> Capta <input type="checkbox"/> No capta <input type="checkbox"/> Dudoso	CATEGORÍA CONTRASTE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	ECO <input type="checkbox"/> No realizada <input type="checkbox"/> Realizada y cambia la decisión <input type="checkbox"/> Realizada y no cambia la decisión
	Lesión índice <input type="checkbox"/> Sólido <input type="checkbox"/> Quiste <input type="checkbox"/> No visible		CATEGORÍA ECO <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
Resultado final biopsia <input type="checkbox"/> Benigno. <input type="checkbox"/> Lesión B3 <input type="checkbox"/> Cáncer de mama			
Resonancia <input type="checkbox"/> Resultó necesaria para completar la estadificación. <input type="checkbox"/> Los hallazgos de la resonancia se superponen a los del contraste.			

Variables principales del estudio:

Mamografía Digital

Mamografía con Contraste

Categoría BI-RADS

- 1 y 2: Fueron dadas como NEGATIVAS.
- 3, 4 y 5: Fueron dadas como POSITIVAS.

Análisis estadístico:

- Test de **McNemar** para datos apareados.
- Test de **DeLong** para curvas COR.

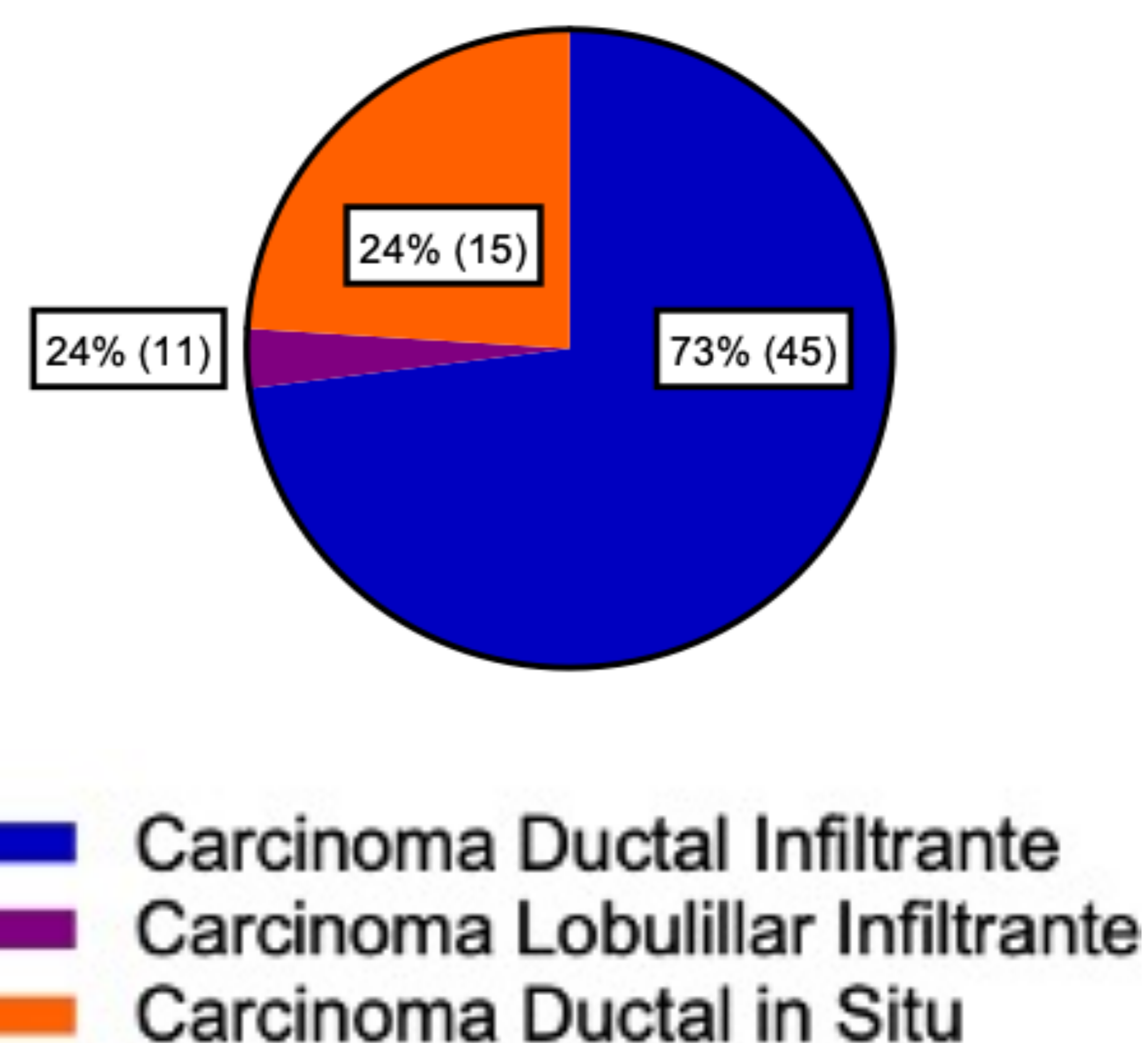
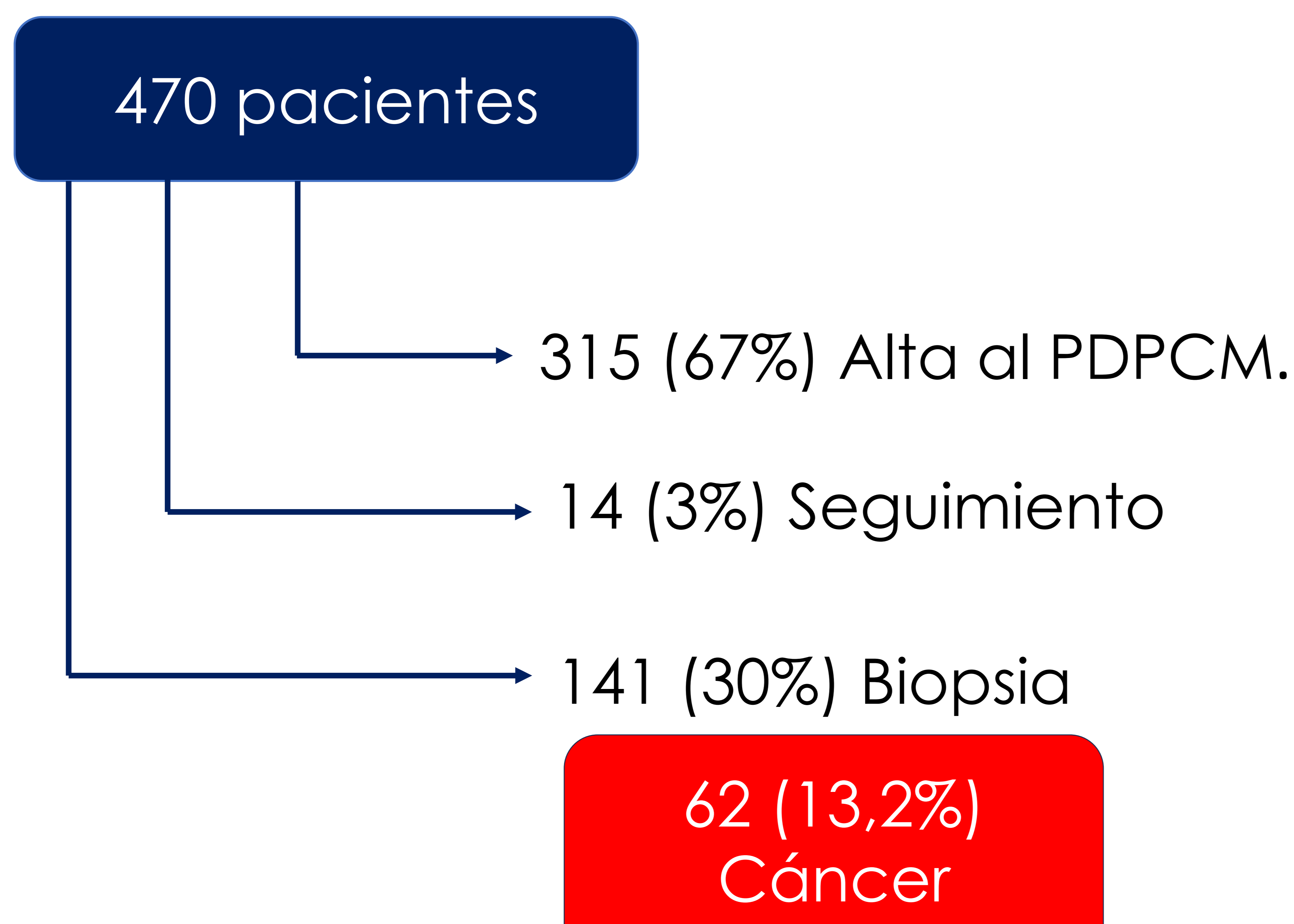
3. Resultados.

Tabla descriptiva de las pacientes incluidas en el estudio:

Tamaño muestral	n = 470	
Media edad [D. estándar]	56,61 [5,97]	
Rango de edad	49 - 69	
Densidad mamaria	n	%
Categoría A	61	13%
Categoría B	220	46,7%
Categoría C	177	37,7%
Categoría D	12	2,6%
Motivo de la derivación	n	%
Nódulo	231	49,1%
Calcificaciones	103	21,9%
Distorsión	79	16,8%
Asimetría	57	12,1%

Decisión final de las pacientes:

Anatomía patológica:



3. Resultados.

Índices diagnósticos globales de la mamografía digital y la mamografía con contraste:

	CEM	MD	Diferencia	Test estadístico (p)
Sensibilidad (%) (n) [IC 95%]	100 (62/62) [100,0 – 100,0]	93,5 (58/62) [87,4 – 99,7]	6,5 [0,3 – 12,6]	78,769 (p < 0,001)
Especificidad (%) (n) [IC 95%]	78,4 (320/408) [74,4 – 82,4]	53,7 (219/408) [48,8 – 58,5]	24,7 [23,9 – 25,1]	
VPP (%) (n) [IC 95%]	41,3 (62/150) [33,5 – 49,2]	23,5 (58/247) [18,2 – 28,8]	17,8 [15,3 – 20,4]	
VPN (%) (n) [IC 95%]	100 (320/320) [100,0 – 100,0]	98,2 (219/223) [96,5 – 99,9]	1,8 [0,1 – 3,5]	

Test estadístico de McNemar para datos apareados

Índices diagnósticos en función de la densidad mamaria:

Mamas no densas (ACR a y b)				
	CEM	MD	Diferencia	Test estadístico (p)
Sensibilidad	100,0 (39/39) [100,0 – 100,0]	97,4 (38/39) [92,4 – 100,0]	2,6 [0,0 – 7,6]	49,778 (p < 0,001)
Especificidad	78,1 (189/242) [72,9 – 83,3]	54,1 (131/242) [47,9 – 60,4]	24,0 [22,9 – 25,0]	
VPP	42,4 (39/92) [32,3 – 52,5]	25,5 (38/149) [18,5 – 32,5]	16,9 [13,8 – 20,0]	
VPN	100,0 (189/189) [100,0 – 100,0]	99,2 (131/132) [97,8 – 100,0]	0,8 [0,0 – 2,2]	

Mamas densas (ACR c y d)				
	CEM	MD	Diferencia	Test estadístico (p)
Sensibilidad	100,0 (23/23) [100,0 – 100,0]	87,0 (20/23) [73,2 – 100,0]	13,0 [0,0 – 26,8]	28,167 (p < 0,001)
Especificidad	78,9 (131/166) [72,7 – 85,1]	53,0 (88/166) [45,4 – 60,6]	25,2 [12,1 – 39,7]	
VPP	39,7 (23/58) [27,1 – 52,2]	20,4 (20/98) [12,4 – 28,4]	19,3 [15,3 – 20,4]	
VPN	100,0 (131/131) [100,0 – 100,0]	96,7 (88/91) [93,0 – 100,0]	3,3 [0,0 – 7,0]	

Test estadístico de McNemar para datos apareados

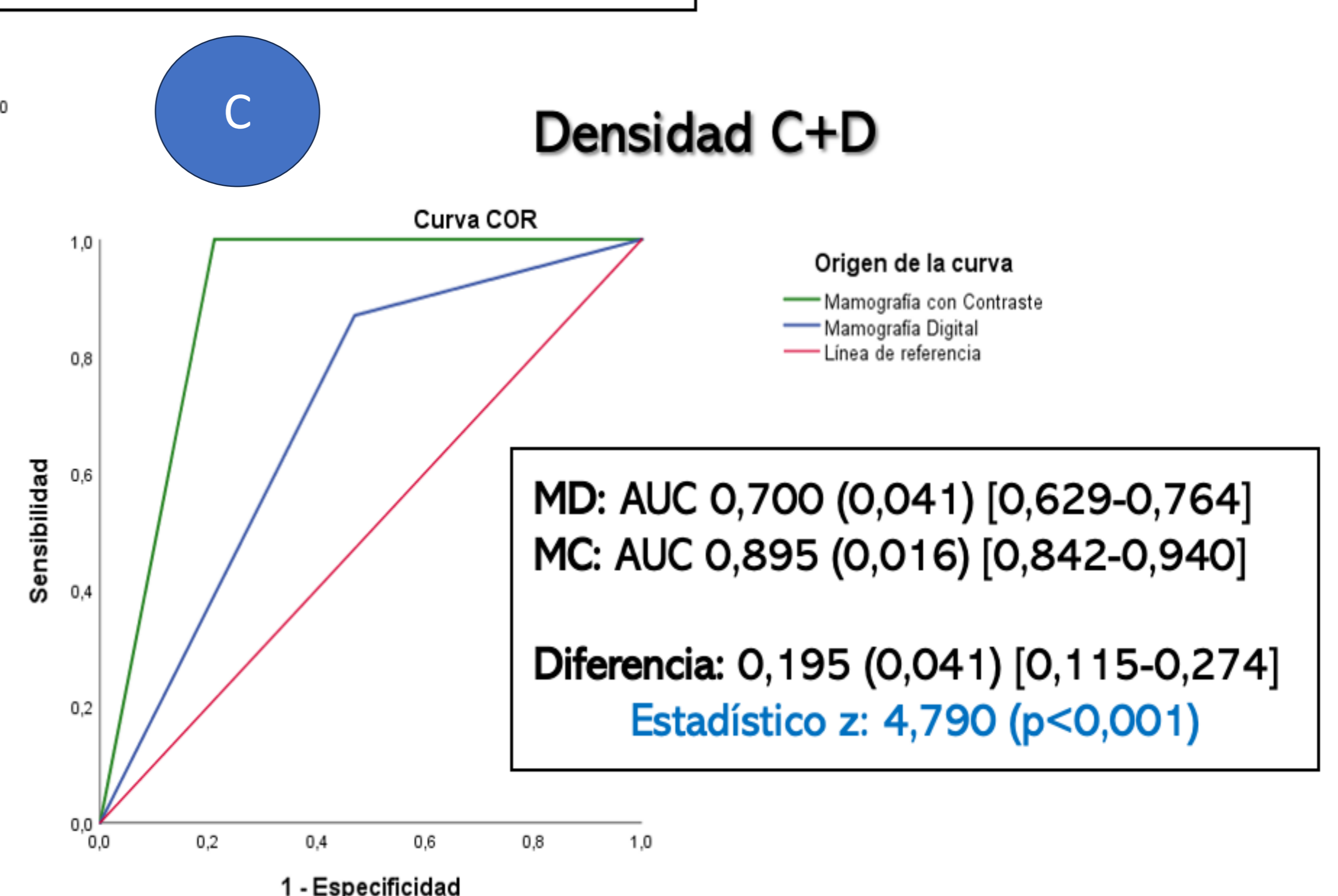
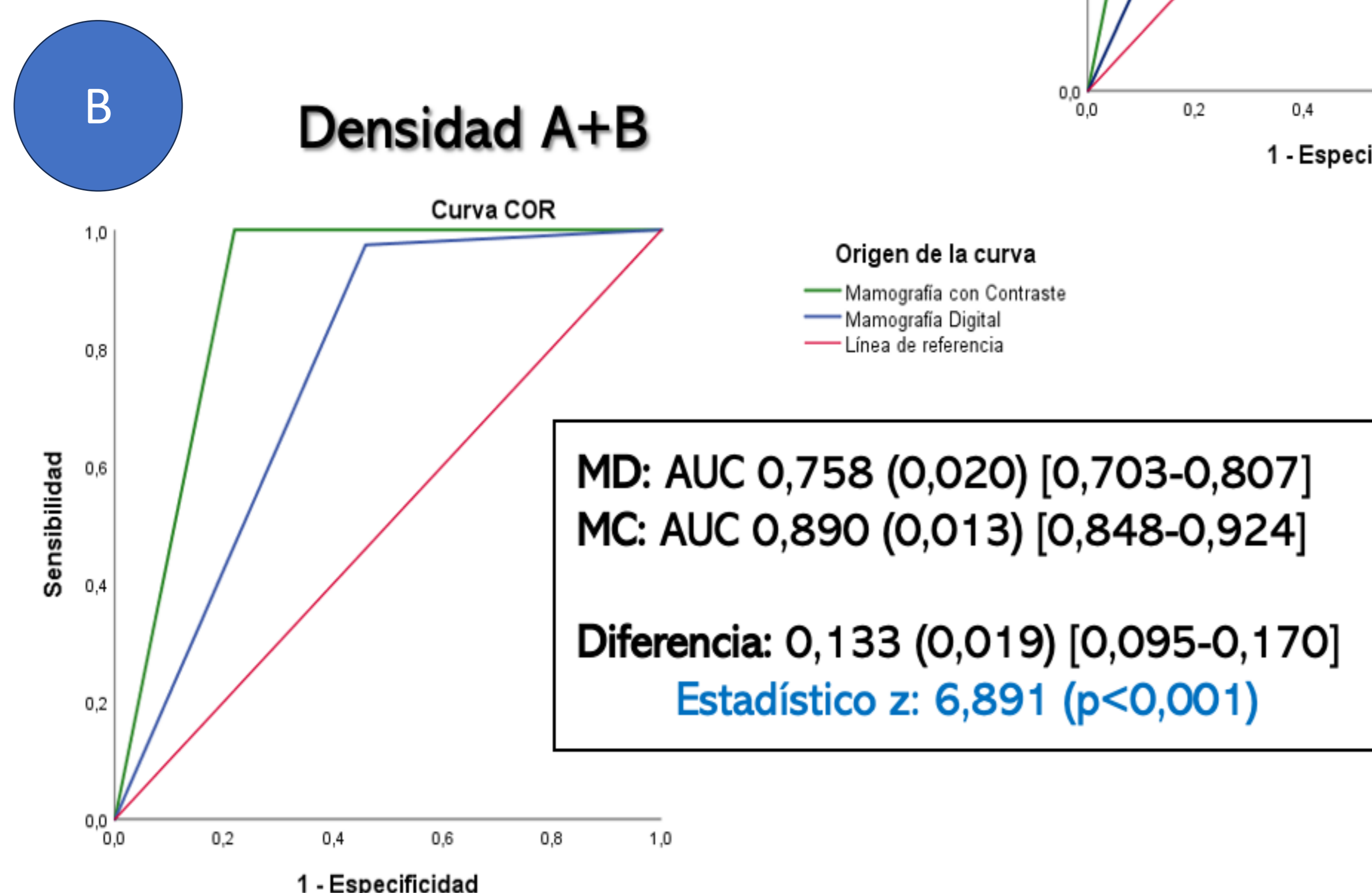
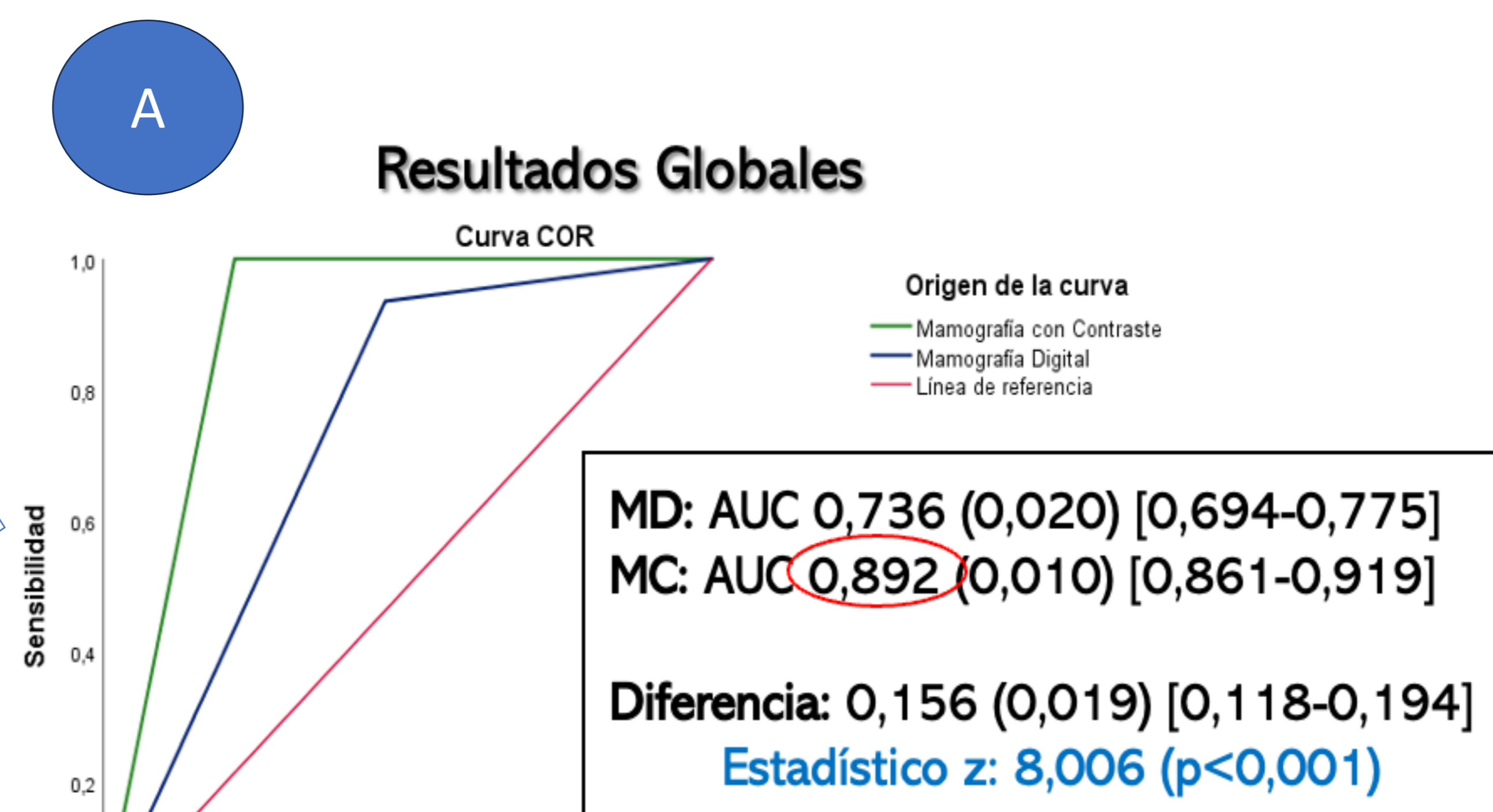
3. Resultados.

Curvas ROC de los resultados, correspondiéndose la gráfica A a los resultados globales, la B al subgrupo de mamas no densas y C al subgrupo de las mamas densas. Para todas las gráficas se incluyen los datos del área bajo la curva (AUC), desviación estándar (DE) e intervalos de confianza al 95% [IC 95%], la diferencia de ambas AUC con el error estándar y el resultado del test de DeLong con su valor de significación (p).

Puede observarse como el AUC es superior para la mamografía con contraste, tanto de forma global como para los distintos tipos de densidad. El AUC disminuye en mamas densas para la mamografía digital, y se mantiene con la mamografía con contraste.

Mamografía con contraste (MC) vs Mamografía digital (MD).

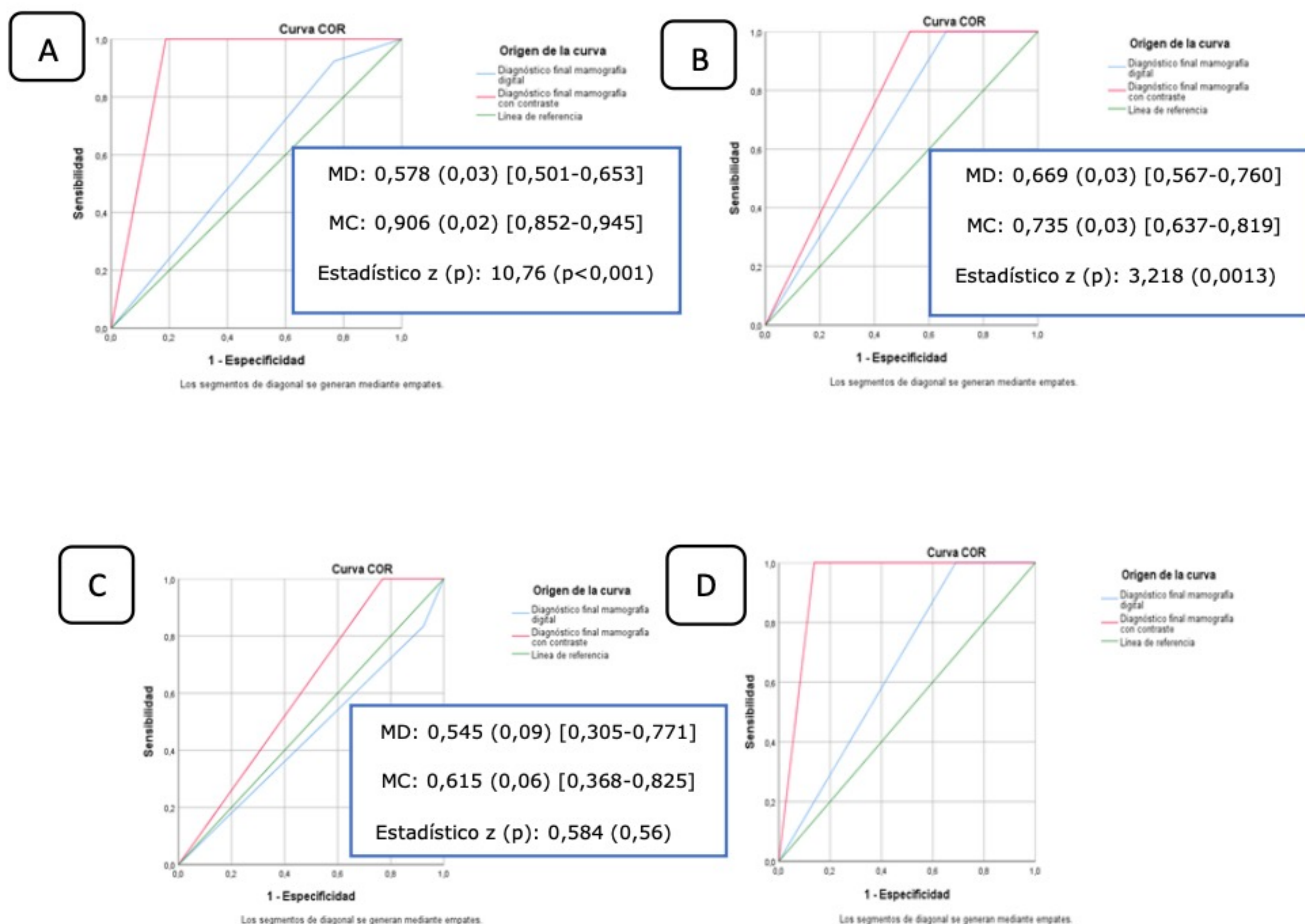
En un 89,2% de los casos, la mamografía con contraste fue capaz de discriminar correctamente el diagnóstico final.



3. Resultados.

Curvas ROC por hallazgos radiológicos.

El AUC es superior para la mamografía con contraste con respecto a la mamografía digital en todos los tipos de lesiones. Esta diferencia es estadísticamente significativa en el caso de los nódulos y calcificaciones ($p < 0,001$). En el caso de las distorsiones arquitecturales, no ha sido estadísticamente significativa ($p = 0,584$). Para las asimetrías de densidad, no ha sido posible hacer valoración estadística debido al número de casos.



A (nódulos), B (calcificaciones), C (distorsiones arquitecturales), D (asimetrías).

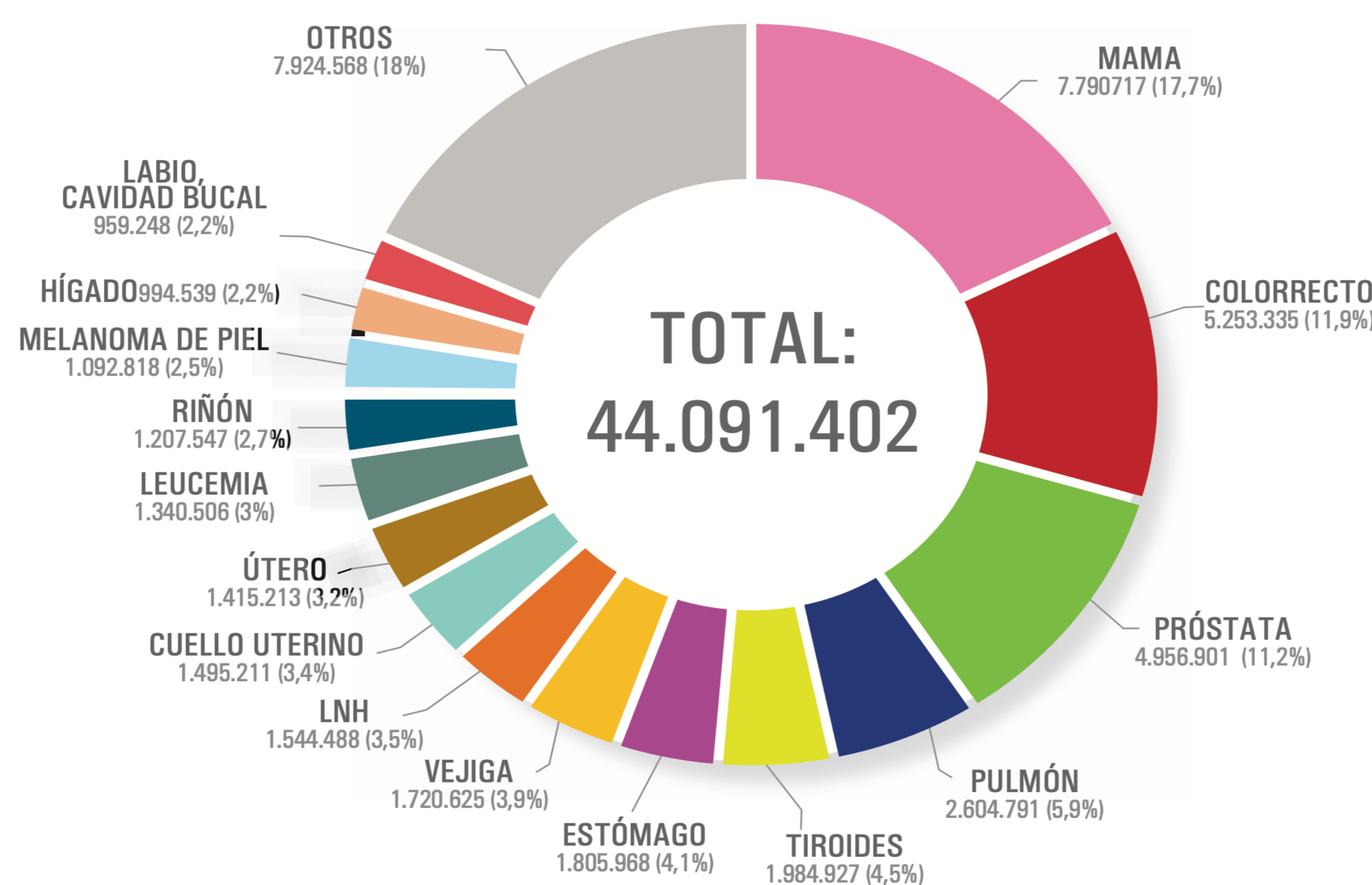
3. Resultados.

Además, la mamografía con contraste nos permitió diagnosticar 25 lesiones adicionales en 22 de las 470 mujeres (4,7% de la muestra), 10 de las cuales fueron cáncer.



4. Discusión.

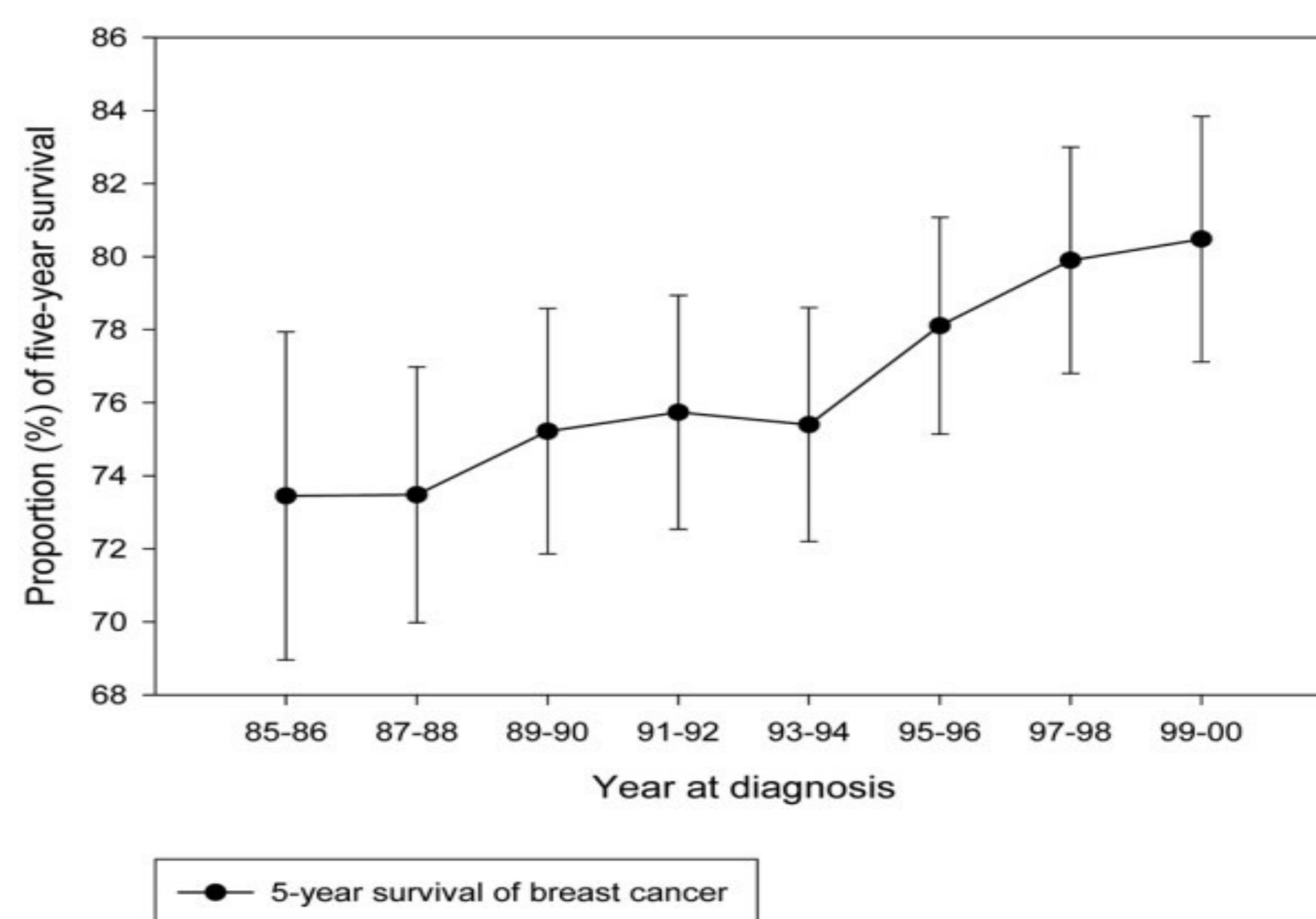
El cáncer de mama, además de ser el más frecuente en la mujer, es a nivel global y nacional, la segunda causa de muerte tras los accidentes cerebrovasculares y la primera respecto a las muertes por cáncer en el sexo femenino en los últimos años [1].



Fuente: GLOBOCAN 2020
Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2023

La supervivencia ha aumentado de forma importante en las últimas décadas, siendo en el momento actual del 83% a los 5 años. A esto ha contribuido la extensión de los programas de detección precoz del cáncer de mama (PDPCM) [2].

Five-year survival of breast cancer by year at diagnosis



Kalager M, Haldorsen T, Bretthauer M, Hoff G, Thoresen SO, Adami HO. Improved breast cancer survival following introduction of an organized mammography screening program among both screened and unscreened women: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res.* 2009. <https://doi.org/10.1186/bcr2331>

4. Discusión.

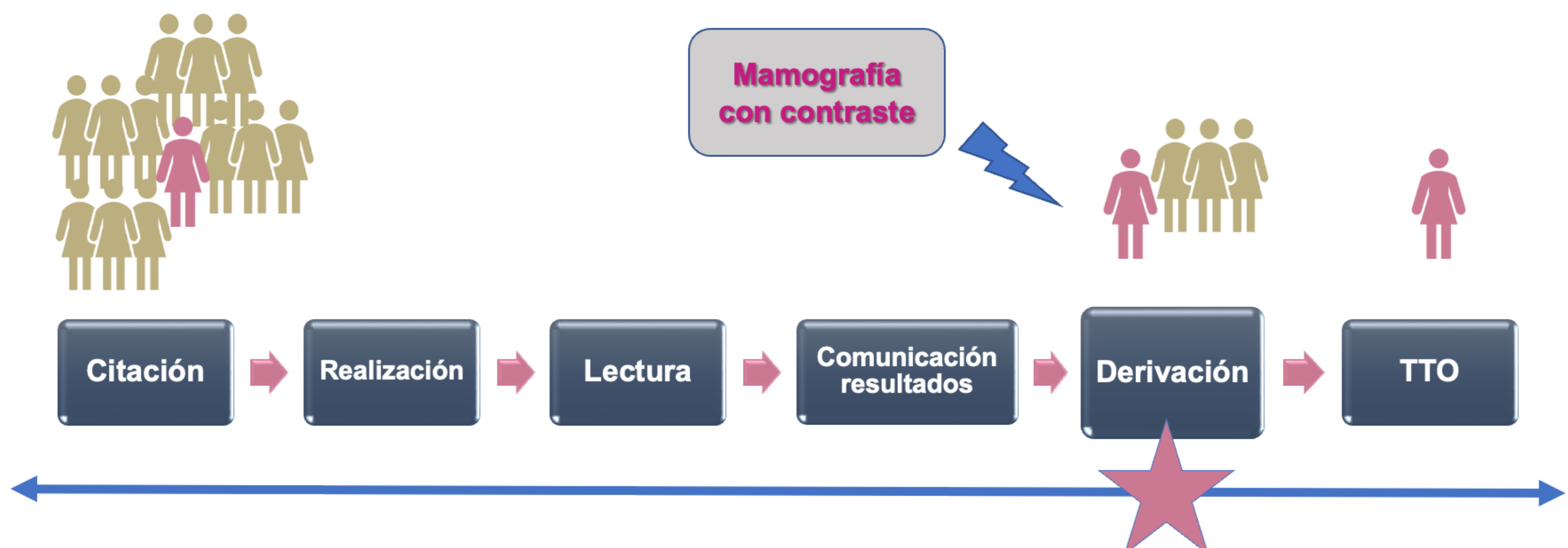
Entre un 3 y un 10% de las mujeres que participan en un programa de detección precoz de cáncer de mama, necesitará ser derivadas a la unidad de referencia por hallazgos en la mamografía del cribado [3,4,5]. Estas mujeres necesitarán someterse a otras exploraciones que confirmen o descarten el diagnóstico de cáncer, siendo este proceso motivo de incertidumbre y ansiedad en las pacientes. Por otro lado, los carcinomas en un programa de cribado son diagnosticados en el grupo de mujeres derivadas. Por todo lo anterior es importante realizar diagnósticos rápidos y precisos en estas mujeres.

Tradicionalmente se han realizado las siguientes pruebas para atender a estas mujeres:



Estas pruebas tienen sus limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad dando lugar en ocasiones a biopsias innecesarias.

En este contexto se incorpora la Mamografía con contraste, como nueva técnica que permite agilizar el estudio de mujeres derivadas del PDPCM y solucionar las limitaciones mencionadas.

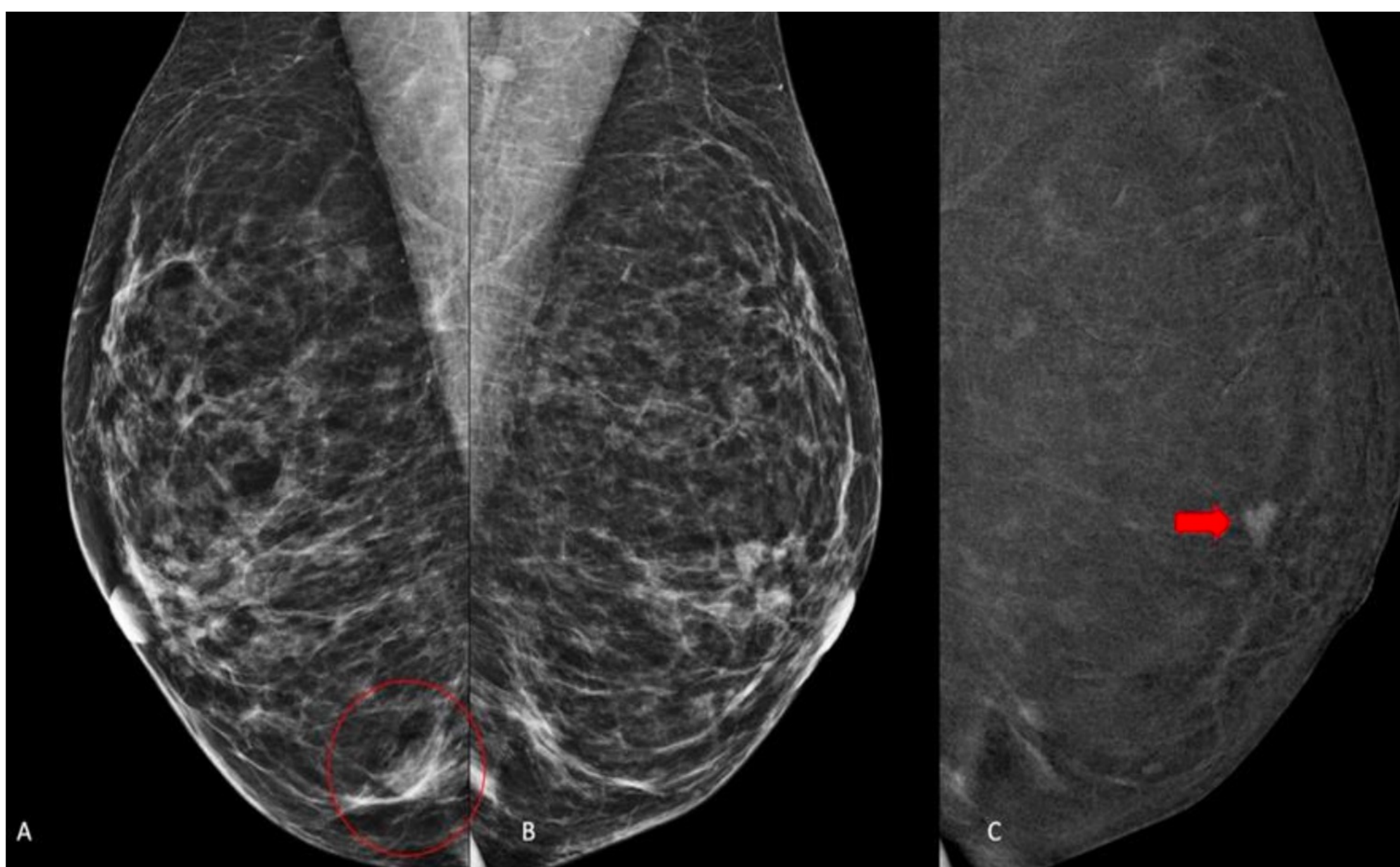


4. Discusión.

En este estudio, la mamografía con contraste ha demostrado una mayor precisión diagnóstica que la mamografía digital en la atención de mujeres derivadas del PDPCM, con una sensibilidad (S) del 100% (+6,5%), especificidad (E) de 78,4% (+24,7%), valor predictivo negativo (VPN) del 100% (+1,8%) y valor predictivo positivo (VPP) del 41,3% (+17,8%), diferencias que han sido estadísticamente significativas con $p < 0,001$. Dicha diferencia se mantiene independientemente de la densidad mamaria y en el subgrupo de nódulos y calcificaciones.

Otros estudios han encontrado rangos de S 94-100%, E 41-87,7%, VPP 58,2-77%, VPN 98,2-100% para la CEM [3,6,7], encontrándose nuestros resultados entre los valores altos de S, E y VPN publicados.

La mamografía con contraste puede detectar lesiones adicionales al motivo de la derivación, que obligan a su estudio. En nuestra serie esto ocurrió en el 4,7% de las mujeres y motivo la realización de 17 biopsias, si bien permitió diagnosticar un cáncer en 3 pacientes derivadas por lesiones benignas y diagnosticar un cáncer en la mama contralateral en cuatro pacientes.



Mujer derivada del PDPCM por nódulo en mama derecha (A, círculo rojo). No se detectó ninguna lesión en la izquierda (B). En la imagen recombinada de la mamografía con contraste (C) se detectó un nódulo retroareolar izquierdo (flecha) que resultó un carcinoma ductal infiltrante grado 1 de 1cm en la biopsia.

4. Discusión.

En cuanto al estudio por lesiones, Kornecki realiza una revisión valorando la captación de contraste en distintos tipos de hallazgos radiológicos, concluyendo que la CEM supone un aumento en la precisión diagnóstica en todos los tipos de hallazgos [8]. En nuestro estudio, se obtuvo un mayor rendimiento en el diagnóstico diferencial de las lesiones tipo masa ($p < 0,001$) y en las calcificaciones ($p = 0,0013$).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, está realizado en un solo centro, por lo que su reproducibilidad puede variar en otras instituciones. En segundo lugar, la práctica del radiólogo incluye otras pruebas complementarias como la ecografía, que no se han valorado en este estudio. En tercer lugar, será necesario un seguimiento más largo, de al menos un año, para confirmar la ausencia de cáncer en los estudios considerados benignos y probablemente benignos.

5. Conclusiones.

La mamografía con contraste...

- Ofrece una mayor precisión diagnóstica en el estudio de mujeres derivadas del PDPCM, siendo nuestros resultados de S (100%), E (78,4%), VPP (41,3%) y VPN (100%).
- La ausencia de captación aumenta el VPN (100% en nuestro caso para la mamografía con contraste), mientras que la captación de contraste aumenta el VPP para malignidad (en nuestro caso 43% para la mamografía con contraste y 23,5% para la mamografía digital).
- Permite eliminar la limitación que supone la densidad mamaria. En nuestro caso, la sensibilidad en mamas categoría C +D ha sido de 100% para mamografía con contraste vs 87% para mamografía digital. En cuanto a la especificidad, esta ha sido de 100% para mamografía con contraste y de 96,7% mamografía digital.
- Aumenta la precisión diagnóstica para todos los tipos de hallazgos radiológicos. En nuestro caso, las diferencias han sido estadísticamente significativas con respecto a la mamografía digital en las lesiones tipo nódulos ($p < 0,001$) y en las calcificaciones ($p = 0,0013$).
- Puede detectar lesiones adicionales al motivo de la derivación.



6. Bibliografía.

1. Sociedad española de Oncología Médica. Las cifras de cáncer en España 2023. [consultado el 2 de marzo de 2024]. Disponible en https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
2. Romero Martín S. Comparación de la Tomosíntesis más mamografía sintetizada con la mamografía convencional 2D en los programas de detección precoz del cáncer de mama [tesis doctoral]. Córdoba: Universidad de Córdoba, UCOPress; 2019. Disponible en: <https://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/19046>
3. Lobbes MB, Lalji U, Houwers J, Nijssen EC, Nelemans PJ, van Roozendaal L, Smidt ML, Heuts E, Wildberger JE. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. Eur Radiol. 2014 Jul; 24(7): 1668-76. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3154-5>
4. Neeter LMFH, Houben IPL, Nelemans PJ, Van Nijnatten TJA, Pijnappel RM, Frotscher C, Osinga-de Jong M, Sanders F, Van Dalen T, Raat HPJ, Essers BAB, Wildberger JE, Smidt ML, Lobbes MBI. Rapid Access to Contrast-Enhanced spectral mammogRaphy in women recalled from breast cancer screening: the RACER trial study design. Trials. 2019 Dec 23; 20(1): 759. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3867-5>
5. Goh Y, Chan CW, Pillay P, Lee HS, Pan HB, Hung BH, Quek ST, Chou CP. Architecture distortion score (ADS) in malignancy risk stratification of architecture distortion on contrast-enhanced digital mammography. Eur Radiol. 2021 May; 31(5): 2657-66. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07395-3>
6. Xiang W, Rao H, Zhou L. A meta-analysis of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI in the diagnosis of breast cancer. Thorac Cancer. 2020 Jun; 11(6): 1423-32. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13400>
7. Zamora K, Allen E, Hermecz B. Contrast mammography in clinical practice: Current uses and potential diagnostic dilemmas. Clin Imaging. 2021 Mar; 71: 126-35. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.11.002>
8. Kornecki A. Current Status of Contrast Enhanced Mammography: A Comprehensive Review. Can Assoc Radiol J. 2022 Feb; 73(1): 141-56. <https://doi.org/10.1177/08465371211029047>