

Resonancia Magnética para el diagnóstico de cáncer de mama

Revisión sistemática y
evaluación económica

Magnetic Resonance imaging for
breast cancer diagnostics.
Systematic review and economic
assessment
Executive summary

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2008
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/13



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Ministerio de Sanidad y Consumo

AIE Agencia de Evaluación
7IS de Tecnologías Sanitarias



Resonancia magnética para el diagnóstico de cáncer de mama

Revisión sistemática y evaluación
económica

Magnetic Resonance imaging for
breast cancer diagnostics.

Systematic review and economic
assessment.

Executive summary

Cerezo Espinosa de los Monteros JJ

Resonancia magnética para el diagnóstico de cáncer de mama. Revisión sistemática y evaluación económica. Juan Javier Cerezo Espinosa de los Monteros, Román Villegas Portero .- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008

88 p.; 24 cm.

1. Espectroscopia de Resonancia Magnética 2. Neoplasias de la Mama I. Villegas Portero R. II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Autores: Juan Javier Cerezo Espinosa de los Monteros, Román Villegas Portero

Evaluación económica: Elisa Hernández Torres, Antonio Olry de Labry Lima, David Epstein
(Escuela Andaluza de Salud Pública)

Dirección Técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

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

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio Renta Sevilla, 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-96990-26-5

NIPO: 354-07-075-X

Depósito Legal: SE-4967-08

Imprime: Tecnographic, S.L.

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

Resonancia magnética para el diagnóstico de cáncer de mama

Revisión sistemática y evaluación
económica

Magnetic Resonance imaging for
breast cancer diagnostics.
Systematic review and economic
assessment.

Executive summary



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Plan de **Calidad**
para el Sistema Nacional
de Salud



Ministerio de Sanidad y Consumo

AE Agencia de Evaluación
TS de Tecnologías Sanitarias
Instituto
de Salud
Carlos III



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de intereses

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

Índice

Índice de Tablas y Figuras	11
Abreviaturas	13
Resumen ejecutivo	15
Introducción	23
Material y Métodos	29
Resultados	35
Resultados de la búsqueda	35
Resultados de los estudios	42
Discusión	71
Conclusiones	77
Referencias	81
Anexo I: Estudios excluidos tras su lectura a texto completo.	83
Anexo II: Estrategias de búsqueda en Medline y Embase.	87
Búsqueda en Medline	87
Búsqueda en Embase	88
Anexo III: Tabla con niveles de calidad de los estudios.	89

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1.	Estudios seleccionados	36
Tabla 2.	Resultados de sensibilidad y especificidad con predisposición familiar	42
Tabla 3.	Resultados de sensibilidad y especificidad en mujeres (sin diferencias histórica previa)	43
Tabla 4.	Resultados en cribado de mujeres con predisposición genética	49
Tabla 5.	Resultados para tres opciones preoperatorias	57
Tabla 6.	AVG según diagnóstico	60
Tabla 7.	Efectividad. Identificación de cáncer en casos de lesión sospechosa tras mamografía con mamas densas	60
Tabla 8.	Costes de pruebas diagnósticas en cáncer de mama	61
Tabla 9.	Costes de procedimientos terapéuticos	62
Tabla 10.	Frecuencia de procedimiento terapéuticos sobre cáncer de mama en el SMS, 2005	62
Tabla 11.	Coste total de cirugía	63
Tabla 12.	Resultados de análisis coste-efectividad	65
Tabla 13.	Valores para el análisis de sensibilidad	66
Figura 1.	Modelo para el análisis de decisión	59
Figura 2.	Cálculo del valor esperado de las diferentes estrategias	64
Figura 3.	Gráfico coste-efectividad	65
Figura 4.	AS RCEI-edad	67
Figura 5.	AS RCEI-prevalencia de cáncer	67
Figura 6.	AS coste-efectividad-AVG en pacientes falsos negativos	68
Figura 7.	AS RCEI-sensibilidad de MRM	68
Figura 8.	AS coste efectividad-especificidad de MRM	69

Abreviaturas

ACR: Estudio “American College of Radiology. ACR Practice Guideline for the Performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast., 2006”.

AHTA: Estudio “Adelaide Health Technology Assessment. MRI Screening for Breast Cancer in Genetically High-Risk Women. Commonwealth of Australia, 2005”.

AHRQ: Estudio “Agency for Healthcare Research and Quality. Effectiveness of Noninvasive Diagnostic Tests for Breast Abnormalities, 2006”.

BCBS: Estudio “Blue Cross-Blue Shield Technology Evaluation Center. MRI for Detection or Diagnosis of Primary or Recurrent Breast Cancer, 2004”.

BCBS2: Estudio “Blue Cross-Blue Shield Technology Evaluation Center. Breast MRI for Management of Patients with Locally Advanced Breast Cancer Who Are Being Referred for Neoadjuvant Chemotherapy, 2004”.

BCBS3: Estudio “Blue Cross-Blue Shield Technology Evaluation Center. Magnetic Resonance Imaging of the Breast for Preoperative Evaluation in Patients with Localized Breast Cancer, 2004”.

ICSI: Estudio “Institute for Clinical Systems Improvement. Magnetic Resonance Imaging (MRI) for the Detection of Breast Abnormalities, 2003”.

INAHTA: Red Internacional de Agencias de Evaluación.

Kneeshawa: Estudio “Differentiation of benign from malignant breast disease associated with screening detected microcalcifications using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, 2006”.

Kuhl: Estudio “Mammography, Breast Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging for Surveillance of Women at High Familial Risk for Breast Cancer, 2005”.

Plevritis: Estudio “Cost-effectiveness of Screening BRCA1/2 Mutation Carriers With Breast Magnetic Resonance Imaging, 2006”.

RM: Resonancia nuclear magnética.

Warren: Estudio “Evaluation of a Prospective Scoring System Designed for a Multicenter Breast MR Imaging Screening Study”.

Resumen ejecutivo

La resonancia nuclear magnética (RM) puede utilizarse para el diagnóstico de cáncer de mama en diversas indicaciones. No obstante, para estas indicaciones ya existen pruebas diagnósticas de uso habitual. Ahora bien, la utilización de la RM como alternativa a estas pruebas es cada vez más frecuente. Por ello, conviene conocer la evidencia científica disponible sobre este tema.

OBJETIVO: Averiguar cuál es la seguridad y la efectividad de la RM para las siguientes indicaciones:

- Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama.
- Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico de un cáncer de mama oculto que debuta con una adenopatía axilar.
- Evaluación preoperatoria de la mama para determinar el estadio y la extensión del cáncer.
- Evaluación del resultado de la quimioterapia neoadyuvante.
- Evaluación de mamas cuyas características limitan la sensibilidad de la mamografía.

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión sistemática de la literatura buscando documentos científicos en bases de datos referenciales, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, sociedades científicas, revistas científicas y registros de investigación en curso.

Selección de estudios según criterios de inclusión establecidos, valoración de su calidad mediante diversas herramientas de ayuda para la valoración crítica de la literatura científica y síntesis cualitativa de la evidencia encontrada y valorada.

Estudio de coste-efectividad: Análisis de decisión donde las alternativas evaluadas fueron las siguientes: [1] No hacer nada tras realización de mamografía (Estrategia MRX); [2] Realizar ecografía tras la realización de mamografía (Estrategia Eco) y [3] Realizar una prueba de imagen por resonancia magnética tras mamografía (Estrategia MRM). Como medida de efectividad tomamos años de vida ganados (AVG). Los costes se valoran en euros. El ratio coste-efectividad incremental (RCEI) se expresa como el coste por AVG adicional ganado.

RESULTADOS: La efectividad viene determinada especialmente por la sensibilidad y especificidad. En los casos en que estaban disponibles también se aportan los valores predictivos positivo y negativo. La seguridad viene determinada principalmente por los falsos positivos y negativos.

- Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama: la sensibilidad fue del 76-100%, y la especificidad del 81-95%. Los falsos positivos fueron del 5-19% y los falsos negativos del 0-4%. La tasa de repetición de la prueba por no ser la RM concluyente fue del 10%.
- Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama: la sensibilidad fue del 91-100%, la especificidad del 62,8-100% y el valor predictivo negativo del 56-100%. Los falsos negativos fueron del 2%.
- Diagnóstico de un cáncer de mama oculto que debuta con una adenopatía axilar: la sensibilidad fue del 90-100%, la especificidad del 94-100% y el valor predictivo negativo del 94-100%. El valor predictivo positivo fue en todos los estudios al menos del 90%. Los falsos negativos fueron del 6%.
- Evaluación preoperatoria de la mama para determinar el estadio y la extensión del cáncer: la sensibilidad fue del 45-100%, la especificidad del 94-100% y el valor predictivo negativo también del 94-100%. El valor predictivo positivo fue en todos los estudios al menos del 90%. La moderada especificidad y el relativamente bajo valor predictivo positivo infraestiman la importancia de confirmar la malignidad de las lesiones mediante la biopsia.
- Evaluación del resultado de la quimioterapia neoadyuvante: la sensibilidad fue del 90-100% y la especificidad del 50-100%. El valor predictivo negativo de la RM para identificar tumores no respondedores fue del 38-83%. En el momento actual la apariencia temprana del tumor en la RM no es un buen indicador de la respuesta final del mismo a la quimioterapia.
- Evaluación de mamas cuyas características limitan la sensibilidad de la mamografía: la sensibilidad fue del 78-100% y la especificidad del 54-93%. El valor predictivo positivo fue del 5%. Los falsos positivos fueron el 18%.

Otros factores que pueden afectar a la efectividad y la seguridad de la RM son la resolución espacial y temporal del equipo de RM, la fuerza del campo magnético, los coils de superficie, los agentes de contraste, la forma de administración del contraste, la dosis del mismo, los protocolos de toma de las imágenes, la supresión grasa, las pacientes premenopáusicas, el efec-

to del operador y del analista de las imágenes, el análisis automático de las imágenes y los programas de acreditación.

Aspectos económicos: para la indicación Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama el coste total del programa de screening en Australia sería de 16-38 millones de dólares anuales del año 2002. En el Reino Unido, el coste por paciente sería de 350 libras anuales, y de 13.700 libras por cada cáncer detectado. Asimismo, el screening para las portadoras de BRCA1 sería más coste efectivo que para las portadoras de BRCA2. Para la indicación Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama el resultado más relevante es que mediante la biopsia excisional se obtuvo el mayor número de años de vida ajustados por calidad, seguida de la RM y la biopsia con aguja, siendo el coste más elevado el de la biopsia excisional, seguido de la RM y la biopsia con aguja.

Punto de vista de los pacientes: las pacientes pueden verse afectadas por la posición inmóvil y boca arriba que mantienen durante un tiempo prolongado, la administración de contrastes, la sensación de claustrofobia o la compresión de los pechos.

Estudio de coste efectividad: La estrategia de menor coste es la MRX, seguida de ecografía y finalmente la de mayor coste la MRM. No obstante, la efectividad asociada a cada alternativa sigue el mismo orden, quedando ordenadas de menor a mayor efectividad la MRX, ecografía y MRM. El RCEI de la ecografía respecto de MRX es de 177.176,283€/AVG adicional y de la MRM respecto de MRX es de 255.355,13€/AVG adicional.

CONCLUSIONES:

- La RM es efectiva como método de screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama. No existe suficiente evidencia para determinar si su seguridad es mejor que la de otras pruebas alternativas.
- El balance entre el beneficio de evitar una biopsia y el riesgo de obtener un resultado falso negativo no justifica el empleo de la RM utilizada de forma rutinaria con la finalidad de descartar cáncer de mama tras haber detectado previamente una lesión sospechosa.
- La RM es efectiva y segura para identificar tumores ocultos, con un resultado negativo en la mamografía y que se revelan únicamente por la presencia de una adenopatía axilar indicativa de adenocarcinoma.
- La RM puede mejorar la detección de la enfermedad multifocal.
- La RM puede valorar antes de la operación el tamaño del tumor residual tras la quimioterapia neoadyuvante de forma más precisa que las pruebas convencionales.
- Los estudios seleccionados no permiten extraer conclusiones válidas sobre el punto siguiente: ¿la RM puede utilizarse de forma

complementaria a la mamografía cuando la sensibilidad de esta se ve limitada por las características de la mama (mama densa, cicatrices postquirúrgicas o radioterapia)?.

- La mayoría de los equipos de RM actualmente en uso podrían servir para las indicaciones aquí estudiadas.
- Los coils que se consideran actualmente fundamentales para realizar adecuadamente los estudios de RM de la mama.
- Todos los agentes de contraste basados en quelatos de gadolinio son similares en cuanto a efectividad y seguridad. No existen diferencias según la dosis.
- Es frecuente encontrar diferencias a nivel local en las técnicas empleadas, y éstas pueden afectar a la calidad de las imágenes y la efectividad de la técnica.
- La supresión grasa es particularmente importante en la RM de mama.
- La intensidad del realce dependerá del momento del ciclo menstrual.
- En ausencia de dominancia entre alternativas es necesario establecer un criterio de decisión sobre la disponibilidad a pagar por unidad de efecto adicional ganada.
- Los resultados obtenidos en este análisis se encuentran ampliamente por debajo del umbral considerado de coste-efectividad en España.

Executive summary

Nuclear magnetic resonance imaging can be used to diagnose breast cancer in a variety of indications. Nonetheless, there are already diagnostic tests usually employed for these indications, although MRI is increasingly used as alternative to these tests. Therefore it would be good to know the scientific evidence available on this issue.

OBJECTIVE: To find out what the safety and effectiveness of MRI is for the following indications:

- Screening in women with genetic predisposal to breast cancer.
- Diagnosis in women with suspected breast cancer.
- Diagnosis of occult breast cancer that reveals with positive axillary lymph node.
- Preoperative assessment of the breast to determine the stage and extension of the cancer.
- Assessment of the result of neoadjuvant chemotherapy.
- Assessment of the breasts of which characteristics hinder the sensitivity of the mammography.

MATERIAL AND METHODS: Systematic review of literature, searching scientific documents in referential data bases, agencies for health technology assessment, scientific societies, scientific journals and ongoing research registries.

Selection of studies following the inclusion criteria established, assessing their quality by several tools to help the critical evaluation of scientific literature and qualitative synthesis of the evidence found and assessed.

Cost-effectiveness study: analysis of decision where the alternatives assessed were the following: [1] Not doing anything after performing the mammography (MRX Strategy); [2] Ultrasound scanning after performing the mammography (Ultra Strategy) and [3] performing an imaging test by magnetic resonance imaging after mammography (MRM Strategy). Life years gained (LYG) was taken as effectiveness measure. The costs are valued at euros. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is expressed as cost per additional LYG gained.

RESULTS: The effectiveness is especially determined by sensitivity and specificity. Positive and negative predicted values are also provided in the cases in which they were made available. Safety is mainly determined by false negatives and positives.

- Screening in women with genetic predisposal to breast cancer: sensitivity was of 76-100% and specificity was of 81-95%. False positives were of 5-19% and false negatives of 0-4%. The repetition rate of the test, which was performed because MRI was not decisive, was of 10%.
- Diagnostic in women with suspected breast cancer: sensitivity was of 91-100%, specificity was of 62.8-100% and negative predictive value of 56-100%. The false negatives values reached 2%.
- Diagnostics of an occult breast cancer that reveals with positive axillary lymph node: sensitivity was of 90-100%, specificity was of 94-100%, and the negative predictive value reached 94-100%. The positive predictive value reached, in all the studies, at least 90%. The false negatives values reached 6%.
- Preoperative assessment of the breast to determine the stage and extension of the cancer: sensitivity was of 45-100%, specificity was of 94-100%, and the negative predictive value was also of 94-100%. The positive predictive value reached, in all the studies, at least 90%. The moderate specificity and the relatively low positive predictive value underestimate the importance of confirming the malignity of the lesions by biopsy.
- Assessment of the result from neoadjuvant chemotherapy: sensitivity was of 90-100%, specificity was of 50-100%. The negative predictive value of MRI to identify non-respondent tumours was of 38-83%. At the moment, the early appearance of the tumour in MRI is not a good indicator of the final response of the tumour against chemotherapy.
- Assessment of breasts of which characteristics hinder the sensitivity of the mammography: sensitivity was of 78-100%, and specificity was of 54-93%. The positive predictive value was of 5%. The false positives were of 18%.

Other factors that may influence the effectiveness and safety of MRI are: spatial and temporal resolution of the MRI equipment, the power of the magnetic field, the coils of surface, the contrast agents; the way to administer contrast; dosing; imaging protocols; fat suppression; pre-menopausal patients; effect of professional and the analyst of the images; and authorisation programmes.

Economic aspects: For screening in women with genetic predisposal to breast cancer indication, the total cost of the screening programme would amount to 16-38 million dollars per year in 2002 in Australia. In the UK, the cost per patient would amount to £350 per year and £13,700 per every detected cancer. Likewise screening for women carriers of BRCA1 would

be more cost-effective than for carriers of BRCA2. For Diagnostic in women with suspected breast cancer indication, the most relevant result is that it was gotten more quality adjusted life years by means of excisional biopsy, followed by MRI, and needle biopsy. Excisional biopsy was the highest cost, followed by MRI and needle biopsy.

Patients' point of view: women patients can be affected by: immovable and face upwards position they keep during a long span of time, the administration of contrasts, feeling of claustrophobia or breast compression.

Cost-effectiveness study: the lowest cost strategy is MRX, followed by ultrasound scan and, finally, MRM is the highest cost one. Nonetheless, the effectiveness associated to each alternative follows the same order, having been ordered from highest to lowest effectiveness as: MRX, ultrasound scan, and MRM. ICER of ultrasound scan is of 177,176.283€/additional LYG with respects to MRX, and of MRM is of 255,355.13€/additional LYG with respects to MRX.

CONCLUSIONS:

- MRI is effective as screening method in women with genetic predisposal to breast cancer. There is not sufficient evidence to determine if its safety is better than that of the other alternative tests.
- The balance between the benefit from avoiding a biopsy and the risk to get a negative false result does not justify the use of MRI on an ordinary basis with the purpose of discarding breast cancer after having previously detected a suspected lesion.
- MRI is effective and safe for identifying occult tumour with a negative result in mammography and which reveal only thanks to the presence of positive axillary lymph node indicative of adenocarcinoma.
- MRI can improve the detection of multifocal disease.
- MRI can assess, before the operation takes place, the size of the tumour remaining after neoadjuvant chemotherapy more accurately than traditional tests.
- The studies retrieved do not allow drawing valid conclusions on the following issue: can MRI be used complementarily to mammography when the sensitivity of the latter is hindered by the characteristics of the breast (dense breast, post-surgical scars, or radiotherapy)?
- Most of MRI equipments currently in use could serve for the indications this report is dealing with.
- Coils that are currently considered fundamental to conduct studies on MRI of the breast appropriately.

- All contrast agents based on gadolinium are similar as regards to effectiveness and safety. There are no differences depending on the dose.
- It is frequent to find differences, at a local level, in the techniques employed; and the latter can affect the quality of the images and the effectiveness of the technique.
- Fat suppression is particularly important in MRI of breast.
- The intensity of enhancement will depend on the menstrual cycle.
- As there is no dominance between the alternatives, it is necessary to establish a decision criterion on the willingness to pay per unit of additional effect gained.

The results obtained from this analysis are widely under the threshold considered as cost-effectiveness in Spain.

Introducción

En términos absolutos, las neoplasias constituyen la primera causa de muerte en España, con 94.300 fallecimientos en el año 2002 (59.200 hombres y 35.100 mujeres). Entre los hombres ya se ha convertido en la primera causa de mortalidad. En mujeres, aunque aún se sitúa en segundo lugar después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer presenta una tasa truncada ajustada (para los grupos de edad de 35-64 años) 3 veces superior que aquellas, y provoca el mayor número de años potenciales de vida perdidos^{1,2}.

Dentro de los cánceres, el cáncer de mama en concreto constituye un importante problema de salud, siendo la neoplasia diagnosticada en la mujer con mayor frecuencia y la causa más frecuente de muerte por cáncer en las mismas. Una de cada ocho mujeres padecerá cáncer de mama a lo largo de su vida^{1,3}.

Según la Organización Mundial de la Salud, más de 1,2 millones de personas son diagnosticadas anualmente de cáncer de mama en todo el mundo. La American Cancer Society estima que durante el año 2005 fueron diagnosticadas en EEUU aproximadamente 211.240 mujeres de cáncer invasivo (estadíos I-IV), 58.490 mujeres de cáncer de mama in situ (forma precoz de la enfermedad) y 1.690 casos de cáncer de mama en hombres⁴.

En España se diagnostican anualmente unos 16.000 casos de cáncer de mama y se produce la muerte de casi 6.000 mujeres. La incidencia de cáncer de mama en España ha sufrido un paulatino ascenso en las últimas décadas, al igual que en otros países occidentales. Sin embargo, los programas de detección precoz, de gran importancia en esta patología, junto con los avances diagnósticos y terapéuticos, han supuesto un aumento de la supervivencia que se sitúa por encima del 75% a los cinco años del diagnóstico¹. La clave para la supervivencia del cáncer de mama es la detección y tratamiento precoz; la tasa de supervivencia a 5 años es cercana al 100% cuando el cáncer está confinado a la mama (estadio 0), mientras que desciende a un 16% en estadios avanzados con metástasis (estadio IV), según datos de la American Cancer Society. La mortalidad por cáncer de mama comenzó a descender en el año 1992 a un ritmo del 2% anual, en clara relación con la implantación de los primeros programas de detección precoz en las distintas Comunidades Autónomas.

El estudio y diagnóstico de la patología mamaria se ha centrado clásicamente en una correcta exploración física y en la mamografía como método de imagen fundamental, apoyado o complementado en algunas ocasio-

nes por la ecografía mamaria. En general, el estudio de la mama se puede realizar en dos marcos muy concretos:

- **Screening o Programas de detección precoz del cáncer de mama.**

Debido a la alta sensibilidad de la mamografía en el estudio de tejido graso y en la detección de microcalcificaciones, la mamografía puede detectar pequeños carcinomas en estadios iniciales, antes de que sean sintomáticos. De todos los métodos utilizados para la detección precoz del cáncer de mama (exploración física, autoexploración, cribado mamográfico), sólo la mamografía periódica practicada en las mejores condiciones se ha demostrado eficaz para disminuir la mortalidad por cáncer de mama (reducción de un 25-30%)^{5,6}. Por otra parte, además de disminuir la mortalidad, el screening mamográfico ha permitido el diagnóstico de tumores más pequeños, confinados a la mama, con ganglios negativos, con lo que las opciones de tratamiento son menos agresivas, ya que puede realizarse cirugía conservadora con radioterapia en lugar de mastectomía. Además, esta técnica puede disminuir la necesidad de tratamiento sistémico, mejorar el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida de las mujeres afectadas.

Actualmente la mamografía es el método estándar para el screening del cáncer de mama. En algunos casos se puede complementar el estudio en lesiones sospechosas o en mujeres de alto riesgo, con otras pruebas como la RM y el ultrasonido. La ecografía no se utiliza rutinariamente para el screening.

- **Estudio de una lesión concreta.** En estos casos la mamografía continúa siendo la técnica de elección, complementada en muchas ocasiones por la ecografía, especialmente en el estudio de mamas densas, que son difíciles de evaluar con mamografía, y también en la valoración de nódulos mamarios, siendo el único método que permite diferenciar entre nódulo sólido o quiste. La ecografía también se utiliza para la guía de biopsia en algunas lesiones mamarias⁴.

Resonancia magnética de mama

La RM de mama fue aprobada por la “U.S. Food and Drug Administration” en 1991, para su uso como herramienta complementaria a la mamografía. Es la técnica de imagen suplementaria a la mamografía que posee más alta sensibilidad (94-100% para el carcinoma invasivo y 50-94% para el carcinoma ductal in situ), pero debido a su moderada especificidad (37-97%

según series) su aplicación debe restringirse a casos seleccionados con indicaciones concretas⁵.

INDICACIONES ACTUALES

Las indicaciones actuales para el uso de RM en el estudio de la mama son⁷: detección precoz de la enfermedad, caracterización de la patología mamaria, valoración de la extensión local de la enfermedad, evaluación de la respuesta al tratamiento y guía para localizar el tumor y biopsiarlo:

- Vigilancia en pacientes de alto riesgo. Mujeres con predisposición genética a cáncer de mama.
- Caracterización de la lesión. La RM de mama puede estar indicada cuando otras exploraciones de imagen, como mamografía y ultrasonidos, y el examen físico, no son concluyentes para la presencia de cáncer de mama.
- Quimioterapia neoadyuvante. La RM de mama se puede emplear antes, durante y después del tratamiento con quimioterapia, para evaluar la respuesta y la extensión de la enfermedad residual antes de pasar al tratamiento quirúrgico.
- Carcinoma lobulillar infiltrante. El examen físico, la mamografía y la ecografía, pueden tener limitaciones en la evaluación del carcinoma lobulillar infiltrante. La RM se puede indicar para evaluar la extensión, multifocalidad y multicentricidad de la neoplasia.
- Carcinoma ductal infiltrante. La RM de mama puede determinar la extensión de la enfermedad, particularmente en mujeres candidatas a tratamiento conservador.
- Invasión en profundidad de la fascia. Evaluación de la infiltración de estructuras de la pared torácica.
- Adenopatía axilar indicativa de tumor primario desconocido.

Objetivos

Para cumplir la finalidad de este trabajo, se intentó dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Cuál es la seguridad y la efectividad de la RM para el manejo del cáncer de mama?

La respuesta a esta pregunta se abordó mediante los siguientes objetivos. ¿Cuál es la seguridad y la efectividad de la RM para las siguientes indicaciones?:

- *Screening* en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama.
- Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico de un cáncer de mama oculto que debuta con una adenopatía axilar.
- Evaluación preoperatoria de la mama para determinar el estadio y la extensión del cáncer.
- Evaluación del resultado de la quimioterapia neoadyuvante.
- Evaluación de mamas cuyas características limitan la sensibilidad de la mamografía.

Otras preguntas que se plantearon de forma secundaria fueron:

- ¿Qué otros aspectos influyen en la seguridad y la efectividad?
- ¿Cuál es el coste efectividad de la RM en el diagnóstico de pacientes con tejido mamario denso y con sospecha de cáncer de mama tras mamografía.?
- ¿Cuál es la percepción del paciente?

Material y Métodos

Revisión sistemática

Para cumplir los objetivos de este trabajo se planteó realizar una revisión sistemática de la literatura publicada, y una síntesis cualitativa de los datos extraídos de los estudios seleccionados. El proceso consistió en buscar en un primer momento investigación secundaria que resumiera la evidencia científica disponible sobre el tema, para en un segundo momento actualizar la evidencia obtenida de esta forma incluyendo los resultados de estudios primarios publicados con fecha posterior y que evitasen las principales limitaciones metodológicas de los estudios secundarios seleccionados.

Para ello, se realizó una búsqueda de los estudios publicados según la siguiente estrategia.

Búsqueda

Se buscaron informes de agencias de evaluación, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica basadas en revisiones sistemáticas, recomendaciones de sociedades científicas basadas en revisiones sistemáticas y estudios de pruebas diagnósticas en que se comparen sobre los mismos pacientes los resultados de la RM con los resultados de la histopatología.

Para buscar estudios secundarios y guías de práctica clínica se utilizaron las siguientes fuentes de información:

- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA).
- Cochrane Library (2006, Issue 4).
- National Guideline Clearinghouse.
- Guidelines International Network.
- Sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones internacionales y proveedores de asistencia sanitaria que elaboran informes de evaluación de tecnologías: AETNA, Australia and New Zealand Horizon Scanning Network, Blue Cross and Blue Shield Association-Technology Evaluation Center, The British Columbia Office of Health Technology Assessment, Centers for Medicare and Medicaid Services, Centre for Clinical Effectiveness of Monash University, Centres for Research and Dissemination, Euroscan, Haute Autorité de Santé, Health Technology Advisory Committee of Minnesota, Health Evidence Network, Institute for Clinical Evaluative Services, Institute for Health Economics, Italian Evidence-

Based Medicine Group, Le Centre belge pour l'Evidence-Based Medicine, National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology, National Institute of Clinical Excellence, The Norwegian Centre for Health Technology Assessment, The RAND Corporation, Swiss Network for Health Technology Assessment, The Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre, The Oregon Health Resources Commission, Unidad de Tecnologías de Salud del Ministerio de Salud de Chile y West Midlands Health Technology Assessment Collaboration.

Además, con el fin de localizar documentos de consenso que hayan tenido en cuenta la evidencia científica disponible, se revisaron las páginas web de las siguientes sociedades científicas:

- España: Sociedad Española de Radiología Médica.
- Otros países: American College of Radiology, European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Magnetic Resonance Radiologists Association U.K., Radiological Society of North America.

Para buscar estudios primarios se exploró Medline y Embase (las estrategias se presentan en el Anexo I).

También se realizó una búsqueda manual de las referencias de los documentos seleccionados.

Finalmente, se buscó investigación en curso en los registros clinical-trials.gov y National Research Register.

Criterios de inclusión

En cuanto al idioma, se incluyeron estudios en español e inglés. Los demás criterios de inclusión se definieron de la siguiente forma:

Diseño

Informes de agencias de evaluación, revisiones sistemáticas de la literatura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas basadas en revisiones sistemáticas y estudios de pruebas diagnósticas en que se comparen sobre los mismos pacientes la RM con la histopatología.

Población

Pacientes con sospecha o diagnóstico de neoplasia maligna de mama, en que se investiguen los resultados de la RM para las siguientes indicaciones:

- Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama.
- Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico de un cáncer de mama oculto que debuta con una adenopatía axilar.
- Evaluación preoperatoria de la mama para determinar el estadio y la extensión del cáncer.
- Evaluación del resultado de la quimioterapia neoadyuvante.
- Evaluación de mamas cuyas características limitan la sensibilidad de la mamografía.

Prueba estudiada

Resonancia magnética con realce de contraste.

Prueba de referencia

Histopatología.

Resultados estudiados

Sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo, cociente de probabilidad negativo, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, falsos positivos, falsos negativos.

Criterios de exclusión

- Estudios que cumplan los criterios de inclusión pero no ofrezcan suficiente información como para calcular los indicadores de los resultados estudiados.

Tras realizar las búsquedas según la estrategia descrita, se seleccionaron todos los trabajos que trataban sobre el tema estudiado cumplían los criterios de inclusión y exclusión, y se procedió a la extracción de datos, la lectura crítica de los estudios y la síntesis de la información obtenida. En los casos en que fue posible se anotó, junto a la recomendación realizada, la calidad del estudio científico individual en que se basa la recomendación. La finalidad de expresar los resultados de este modo consiste en facilitar la comprensión del lector acerca de quién realiza una determinada afirmación, y qué valor le dan los autores de cada informe o revisión a la calidad de la evidencia que sustenta las recomendaciones. En el Anexo III de este

trabajo se proporciona la Tabla 3, en la que se definen los 4 niveles de calidad empleados: estudios de calidad alta, estudios de calidad moderada, estudios de calidad baja, opiniones de expertos. Esta agrupación se ha construido uniendo los criterios para clasificar la calidad de la evidencia científica aportada por cada estudio individual utilizados en cada uno de los trabajos seleccionados en esta revisión. Realizar esta agrupación en 4 niveles no fue difícil, ya que las clasificaciones empleadas en los estudios seleccionados son muy similares. En cuanto a los estudios individuales de investigación primaria seleccionados con el objetivo de actualizar la evidencia aportada por los estudios secundarios, estos se clasificaron como Estudios de calidad moderada. Para clasificarlos en este nivel se tuvo en cuenta que estos trabajos cumplían varios criterios importantes señalados en la herramienta QUADAS, pero que no quedaba claro el cumplimiento de otros de los criterios apuntados por este instrumento.

Extracción de datos

Se realizó para cada estudio una ficha en que se resumían las principales características sobre el tipo de pacientes seleccionados, las pruebas diagnósticas empleadas, los resultados obtenidos y la calidad metodológica de los estudios.

Lectura crítica de los estudios seleccionados

Se utilizaron diferentes instrumentos para realizar la lectura crítica de los estudios seleccionados, dependiendo del diseño metodológico de los mismos. Para valorar informes de evaluación de tecnologías se siguieron los criterios propuestos por INAHTA¹. Para las revisiones sistemáticas se utilizaron los criterios propuestos por SIGN². Para las recomendaciones de sociedades científicas se utilizó el Instrumento de Evaluación AGREE³, en su apartado denominado “Rigor en la elaboración” (ítems 8-14), que hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y los mecanismos para actualizarlas. En el caso de los estudios individuales de comparación de pruebas diagnósticas, se utilizó la herramienta QUADAS⁴. Los estudios económicos no se valoraron críticamente, y su información sólo se aporta a modo orientativo.

Evaluación económica

Diseño

Análisis coste-efectividad determinístico de la utilización de la imagen por resonancia magnética para el diagnóstico del cáncer de mama en pacientes con características que limitan la capacidad diagnóstica de la mamografía. Los datos de efectividad, valorada en AVG, se han obtenido considerando la edad de entrada de la población en el programa de cribado (en Andalucía a los 50 años) y la esperanza de vida de las mujeres españolas a esa edad.

Los datos de costes se han obtenido de la información publicada por el Servicio Andaluz de Salud sobre valoración de pruebas diagnósticas⁵ y del sistema de información de costes *Inforcoan* (<http://portal-cti.sas.junta-andalucia.es>). Asimismo se han considerado los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía (Orden de 14 de octubre de 2005, BOJA núm. 210 de 27 de octubre de 2005).

Población de estudio

Pacientes mayores de edad con sospecha mamográfica de cáncer de mama, donde el resultado de la mamografía es confuso debido a las características de los tejidos mamarios (alta densidad del tejido).

Se excluyen pacientes con historia previa de cáncer de mama en las que la mamografía es confusa debido a la confusión entre tejido cicatrizado y tejidos con lesiones.

Estrategias de comparación

La MRM tiene diversas indicaciones en el manejo de pacientes con cáncer de mama, dependiendo fundamentalmente del tipo de paciente de que se trate así como del estadio de desarrollo del cáncer.

Para la indicación considerada se han incluido en el análisis las técnicas alternativas utilizadas más habitualmente. Las alternativas evaluadas son las siguientes:

- No hacer nada: esta estrategia representa la opción de no hacer nada tras la mamografía (Estrategia MRX)
- Realizar ecografía tras la realización de mamografía (Estrategia Eco)
- Realizar una prueba de imagen por resonancia magnética tras mamografía (Estrategia MRM).

Efectividad

La medida de efectividad considerada son años de vida ganados (AVG).

Se ha considerado que los AVG con cada alternativa evaluada dependen de la edad de la mujer y de la capacidad diagnóstica de la prueba para detectar la presencia o ausencia de cáncer.

La capacidad diagnóstica de las pruebas se ha estimado a partir de los resultados de la revisión realizada.

Costes

El coste de las pruebas diagnósticas se ha obtenido mediante dos vías alternativas. Por un lado se han valorado según unidades relativas de valor (URV) definidas para los procedimientos diagnósticos, y algunos terapéuticos, realizados en el ámbito de las especialidades de anatomía patológica, bioquímica, genética, hematología, inmunología, medicina nuclear, microbiología, neurofisiología y radiodiagnóstico en el Sistema Sanitario Público de Andalucía ⁵. El coste por URV en cada especialidad se ha valorado como el coste medio de los hospitales del Servicio Andaluz de Salud del año 2002, obtenidos del sistema de información de costes de hospitales del SAS *Inforcoan*. Por otro lado, se han obtenido las tarifas de precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía ⁶.

Los procedimientos quirúrgicos se han valorado según GRD, aplicándoles las tarifas de precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía ⁶.

Coste-efectividad

A partir de los costes y la efectividad de las estrategias evaluadas en cada indicación se han calculado los ratios coste-efectividad (coste por AVG) y coste-efectividad incremental (coste por AVG adicional de las diferentes estrategias respecto a la de menor coste), sobre los que se basará la elaboración de recomendaciones.

Análisis de sensibilidad

Todo proceso médico lleva asociado un margen de incertidumbre sobre los resultados de su aplicación. Por ello, de forma complementaria al análisis coste-efectividad, es recomendable la realización de un análisis de sensibilidad para testar la influencia de la incertidumbre relacionada con la efectividad, los costes o ambos aspectos de las tecnologías evaluadas. El resultado del análisis de sensibilidad proporciona una prueba de robustez (fiabilidad) de los resultados obtenidos.

Resultados

Revisión sistemática

Resultados de la búsqueda

Bases de datos referenciales

Tras buscar en Medline y Embase se recuperaron 232 referencias bibliográficas. Una vez eliminados los estudios que se encontraban duplicados, se procedió a la selección de las citas por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Se recuperaron 64 artículos a texto completo, 57 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación, incluyéndose por tanto 7 trabajos localizados a partir de Medline y Embase.

Otras fuentes

No se encontró ningún estudio en las agencias de evaluación, organismos con funciones similares ni bases de datos de guías de práctica clínica.

Tampoco se encontró ningún trabajo en las páginas web de las sociedades científicas revisadas.

Mediante las búsquedas en los índices disponibles en internet de revistas sobre el tema se localizaron otros 5 estudios que cumplían los criterios de selección.

No se encontró ningún trabajo en los registros de ensayos clínicos clinicaltrials.gov y [National Reasearch Register](http://NationalReasearchRegister).

En resumen, tras las diversas búsquedas realizadas se seleccionaron un total de 12 estudios que cumplían los criterios de inclusión, y que presentamos en la Tabla 1:

Tabla 1. Estudios seleccionados.

Nombre y año	Indicación	Características del estudio	Citado en este trabajo como:
Informes de evaluación de tecnologías			
MRI Screening for Breast Cancer in Genetically High-Risk Women. Commonwealth of Australia, 2005.	Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama	Se trata de un informe de evaluación de tecnologías emergentes, destinado a los decisores políticos. Valora el estado actual de desarrollo de la resonancia magnética para el cáncer de mama, su uso actual, sus aplicaciones futuras y su impacto probable en el sistema sanitario de salud.	AHTA ⁸
Effectiveness of Noninvasive Diagnostic Tests for Breast Abnormalities, 2006.	Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama	Es una revisión sistemática de la literatura buscando los puntos fuertes y débiles en la evidencia que sustenta las recomendaciones sobre esta tecnología. Está destinado a los decisores políticos, médicos clínicos y pacientes, con el objetivo de avanzar en la toma de decisiones y mejorar la calidad del sistema sanitario.	AHRQ ⁹
MRI for Detection or Diagnosis of Primary or Recurrent Breast Cancer, 2004.	<p>Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama.</p> <p>Diagnóstico de un cáncer de mama oculto que debuta con una adenopatía axilar.</p> <p>Evaluación de mamas cuyas características limitan la sensibilidad de la mamografía.</p>	Consiste en un informe de evaluación de tecnologías realizada para los decisores de los centros sanitarios que dependen de la aseguradora Kaiser Permanente.	BCBS ¹¹
Breast MRI for Management of Patients with Locally Advanced Breast Cancer Who Are Being Referred for Neoadjuvant Chemotherapy, 2004.	Evaluación del resultado de la quimioterapia neoadyuvante	Informe de evaluación de tecnologías realizado para los decisores de los centros sanitarios que dependen de la aseguradora Kaiser Permanente.	BCBS ²¹²

Tabla 1. Estudios seleccionados. (Cont.)

Nombre y año	Indicación	Características del estudio	Citado en este trabajo como:
Informes de evaluación de tecnologías			
Magnetic Resonance Imaging of the Breast for Preoperative Evaluation in Patients with Localized Breast Cancer, 2004.	Evaluación preoperatoria de la mama para determinar el estadio y la extensión del cáncer	Informe de evaluación de tecnologías para los decisores de los centros sanitarios de la aseguradora Kaiser Permanente.	BCBS3 ¹³
Magnetic Resonance Imaging of the Breast for Preoperative Evaluation in Patients with Localized Breast Cancer, 2004.	<p>Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama.</p> <p>Evaluación preoperatoria de la mama para determinar el estadio y la extensión del cáncer.</p> <p>Evaluación del resultado de la quimioterapia neoadyuvante.</p>	Es un informe de evaluación de tecnologías destinado a los decisores políticos, gestores sanitarios, profesionales sanitarios del ámbito clínico, centros sanitarios, sociedades científicas e investigadores.	ICS1 ¹⁰
Guías de práctica clínica basadas en revisiones sistemáticas de la literatura			
ACR Practice Guideline for the Performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast., 2006.	<p>Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama.</p> <p>Diagnóstico de un cáncer de mama oculto que debuta con una adenopatía axilar.</p> <p>Evaluación preoperatoria de la mama para determinar el estadio y la extensión del cáncer.</p> <p>Evaluación del resultado de la quimioterapia neoadyuvante.</p> <p>Evaluación de mamas cuyas características limitan la sensibilidad de la mamografía.</p>	Es una guía de práctica clínica que refleja la posición oficial del American Collage of Radiology (ACR) en relación con diversas aplicaciones de la RM para el diagnóstico de cáncer de mama. Está realizada mediante una revisión sistemática de la literatura y un proceso de búsqueda del consenso antes de realizar las recomendaciones. Además, la guía ha sido aprobada por el comité de calidad del ACR y por varios comités directivos de esta sociedad científica. Está destinada a los radiólogos para ayudarles en la toma de decisiones en su práctica clínica habitual.	ACR ¹⁴
Estudios individuales			
<p>Mammography, Breast Ultrasound, and Magnetic</p> <p>Resonance Imaging for Surveillance of Women at High</p> <p>Familial Risk for Breast Cancer, 2005.</p>	Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama	Se trata de un estudio prospectivo de una cohorte de 529 mujeres asintomáticas portadoras del gen BRCA.	Kuh1 ¹⁵

Tabla 1. Estudios seleccionados. (Cont.)

Nombre y año	Indicación	Características del estudio	Citado en este trabajo como:
Evaluation of a Prospective Scoring System Designed for a Multicenter Breast MR Imaging Screening Study	Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama	Es un estudio para evaluar de manera prospectiva en 738 mujeres un sistema de clasificación de las lesiones mamarias.	Warren ¹⁶
Differentiation of benign from malignant breast disease associated with screening detected microcalcifications using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, 2006.	Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama	Estudio prospectivo de evaluación de los resultados de la RM en 88 mujeres con resultado positivo en otras pruebas diagnósticas.	Kneeshawa ¹⁷
Estudios económicos			
Cost-effectiveness of Screening BRCA1/2 Mutation Carriers With Breast Magnetic Resonance Imaging, 2006.	Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama	Estudio de coste efectividad para evaluar el screening de portadoras de mutación BRCA1/2 mediante mamografía junto con RM comparado con el screening sólo.	Plevritis ¹⁸
Cost-effectiveness of MR Imaging and Core-Needle Biopsy in the Preoperative Work-Up of Suspicious Breast Lesions, 1999.	Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama	Estudio de coste efectividad para evaluar las consecuencias clínicas y económicas del uso preoperatorio de la RM de mama y la biopsia mediante aguja para evitar la biopsia excisional.	Hrung ¹⁹
<p>¹ http://clinicaltrials.gov/</p> <p>² http://www.update-software.com/national/</p> <p>³ The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). Listado de comprobación para informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. [Documento en Internet]. Estocolmo: INAHTA, 2002. [Consultado 28-03-2007]. URL: http://www.inahta.org/HTA/Checklist/Checklist/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses. [Documento en Internet]. Edimburgo: SIGN, 2004. [Consultado 28-03-2007]. URL: http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html</p> <p>⁴ The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE). [Documento en Internet]. Londres: The AGREE Collaboration, 2004. [Consultado 28-03-2007]. URL: http://www.agreecollaboration.org/intro/</p> <p>⁵ Whiting P, Rutjes A WS, Reitsma JB, Bossuyt P MM and Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2003, 3:25 doi:10.1186/1471-2288-3-25. Disponible en: <http://www.biomed-central.com/1471-2288/3/25></p>			

En el Anexo I se presentan los estudios excluidos tras su lectura a texto completo.

Calidad de los estudios seleccionados

Fortalezas

En primer lugar, debemos señalar que la identificación de la institución que patrocina el informe y de los autores del mismo en sus distintas fases aporta fiabilidad a la información que proporciona. En nuestro caso, en cuanto a los informes de evaluación de tecnologías sanitarias, en la mayoría de los mismos se incluye el nombre de una institución a la que dirigirse (AHTA⁸, AHRQ⁹, ICSI¹⁰, BCBS¹¹). En algunos también se incluyen nombres de personas de contacto (AHRQ⁹, ICSI¹⁰). En todos los informes se refieren los autores directos y los revisores (AHTA⁸, AHRQ⁹, BCBS¹², BCBS¹³, BCBS¹¹). En dos de los informes se explicitan los nombres de los integrantes del panel de expertos (ICSI¹⁰, AHRQ⁹). Sólo en uno de los informes no se incluyen los nombres y adscripción profesional de las personas que han realizado comentarios o han proporcionado información durante la elaboración del informe (AHTA⁸). Además, en otro de los informes, junto con una revisión externa por un panel de expertos, se incluyen las opiniones de una asociación de pacientes (AHRQ⁹).

En segundo lugar, es recomendable que se facilite la comprensión del informe a los políticos, administradores sanitarios u otros destinatarios no especializados en la materia. Éste es, por tanto, un componente muy importante para ampliar la difusión del mensaje de la evaluación. En este sentido, sólo en uno de los informes falta un resumen con las conclusiones principales en un lenguaje asequible para los decisores que no estén familiarizados con la terminología de la tecnología evaluada (AHTA⁸). Todos los informes especifican las razones que han motivado su realización, así como la institución que la ha encargado. En todos los informes se indica cuáles son los aspectos o aplicaciones de la tecnología que se evalúan y se proporciona una breve descripción de la tecnología sanitaria evaluada.

En tercer lugar, es importante que las fuentes de información utilizadas sean lo suficientemente exhaustivas como para que se identifiquen todos los estudios verdaderamente relevantes sobre el tema. En los estudios incluidos en este trabajo, se especifican suficientemente las fuentes de información en la mayoría de los informes. Lo mismo ocurre con el procedimiento que se haya seguido para valorar la calidad de los estudios de investigación. Éste debe hacerse explícito con el detalle suficiente como para que sea posible su replicación, siendo aconsejable que se haya utilizado alguna herramienta validada y de uso extendido. En nuestro caso, en todos los informes se especifica cómo se valoró la calidad de los estudios.

En cuarto lugar, el modo en que se presentan los resultados es importante a la hora de facilitar su comprensión y utilidad. Podemos considerar este aspecto como uno de los puntos fuertes de los informes seleccionados. Así, en uno de los informes se presenta un metanálisis cuantitativo de la información extraída, presentando porcentajes y valores absolutos, y haciendo referencia a posibles sesgos (AHRQ⁹). En otro se presenta una síntesis narrativa de la información extraída, presentando porcentajes y valores absolutos, y haciendo referencia a posibles sesgos (ICSI¹⁰). En todos los demás se presenta una síntesis cualitativa de la información extraída, presentando porcentajes y valores absolutos, y haciendo referencia a posibles sesgos. Además, todos menos uno de los informes incluyen una interpretación clara de los resultados obtenidos, normalmente situándolo en el contexto del sistema sanitario en que se introduce la tecnología: Australia y Nueva Zelanda (AHTA⁸), Estados Unidos (AHRQ⁹), o la aseguradora privada que lo patrocina (BCBS2¹², BCBS3¹³, BCBS¹¹). Para todos los demás informes las conclusiones son apropiadas, responden a los objetivos y proceden de los resultados de los estudios revisados. Todos los informes señalan lagunas de conocimiento, así como futuras líneas de investigación. Ahora bien, los resultados y las conclusiones de los informes son válidas en la medida en que son válidos los estudios incluidos en dichos informes.

Por ello, debemos señalar que en los estudios incluidos en estos informes una fortaleza común era el que casi todos utilizan como prueba estándar la histopatología, y muchos de ellos ofrecen también información sobre otras pruebas consideradas convencionales para el diagnóstico del cáncer de mama, como la mamografía y la ecografía.

Debilidades

Para que el proceso de realización del informe de evaluación sea transparente y fiable, es fundamental que el procedimiento se haga explícito en todas sus fases con el suficiente nivel de detalle. Sin embargo, esta es una de las principales debilidades de los informes seleccionados en nuestro trabajo. En dos de los mismos no se propone expresamente el nombre de una institución o persona a la que dirigirse (BCBS2¹², BCBS3¹³). Sólo en uno de los informes se especifica que la revisión bibliográfica finaliza en la fecha de publicación del informe (AHTA⁸). Sólo en uno de ellos se encontró una declaración de falta de conflicto de intereses (ICSI¹⁰). Aunque sólo en dos no se comenta con detalle el contexto epidemiológico y tecnológico en que se desarrolla el informe (BCBS¹¹, BCBS3¹³), sin embargo, en uno de ellos la descripción de la metodología es excesivamente breve (ICSI¹⁰). En ninguno de los informes se especifica quién realizó la selección y extracción de los datos. Sólo en uno se ofrece información exhaustiva sobre el proce-

so de selección de la literatura utilizada para la elaboración del informe (AHRQ⁹). Los criterios de selección se explican sólo en algunos de ellos (BCBS2¹², BCBS3¹³, BCBS¹¹). No obstante, en uno de ellos no se explica cómo se extrajo la información (AHTA⁸). En uno de los informes falta una interpretación de los resultados en el contexto del sistema sanitario de los Estados Unidos. En este trabajo se salta de los estudios individuales a las conclusiones globales (ICSI¹⁰).

Por otra parte, todas las debilidades de los estudios valorados en cada informe de evaluación deben ser señaladas, explicando la manera en que afectan a la validez de los resultados y las conclusiones de los informes. Esta valoración suele realizarse en el apartado de discusión. Sin embargo, en ninguno de los informes existe un apartado de discusión como tal, aunque todos ellos comentan las posibles limitaciones y sesgos de los estudios que incluyen. Uno de los informes contiene un apartado de limitaciones de la evaluación (AHTA⁸). Otro contiene un apartado de fuerza de la evidencia (AHRQ⁹). En otros estudios se comentan en el apartado de resultados las limitaciones de los estudios (BCBS2¹², BCBS3¹³, BCBS¹¹). En el estudio ICSI¹⁰ se tratan las limitaciones de los estudios individuales en la narración de los resultados de cada trabajo.

Por otro lado, es importante que el sentido de los resultados de cada informe en contexto del estado de conocimiento del tema investigado quede especificado claramente en las conclusiones del informe. Sin embargo, en uno de los informes las conclusiones no se presentan como tales en un apartado, sino en un apartado denominado resumen global (AHRQ⁹). No obstante, se trata de conclusiones apropiadas, que responden a los objetivos y que proceden de los resultados de los estudios revisados.

En último lugar, es necesario señalar las debilidades metodológicas principales de los estudios valorados en los informes de evaluación seleccionados. Problemas metodológicos comunes son los siguientes:

- La mayor parte de los diseños de investigación son retrospectivos.
- En muchos de los trabajos no se comunica si había cegamiento a los datos clínicos de los pacientes y los resultados de las otras pruebas.
- La posibilidad en muchos de ellos de existencia de sesgo de espectro.
- Los tamaños muestrales son pequeños.

Además, en algunos informes se incluyen estudios que proceden de la misma institución, por lo que es probable que haya solapamiento de pacientes, aunque este hecho es difícil de evaluar con exactitud. El posible sesgo de verificación parcial era difícil de evaluar en muchos estudios.

Por último, en la guía de práctica clínica ACR¹⁴, se cita que se hizo una revisión exhaustiva, pero no se explica la metodología. No se describen los criterios utilizados para seleccionar la evidencia, ni los métodos empleados para formular las recomendaciones y sólo en alguno de sus puntos se hace referencia a tasas de morbilidad y se compra con otras pruebas.

Resultados de los estudios

Efectividad

Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama

En primer lugar, la RM no ha sido estudiada como método de screening en población general con bajo riesgo de cáncer de mama. Por ello, no debería utilizarse en este contexto (ICSI¹⁰, ACR¹⁴).

En segundo lugar, existen varios estudios en que la población de estudio está constituida por mujeres con predisposición genética al cáncer de mama, pero sin historia previa de haber padecido esta enfermedad (AHTA⁸, Estudios de calidad baja), en los que se presentan comparaciones de la RM con la mamografía y la exploración clínica. Los resultados para la sensibilidad y la especificidad se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2. Resultados de sensibilidad y especificidad en mujeres con predisposición familiar			
	RM	Mamografía	Exploración clínica
Sensibilidad	76%	36%	16%
Especificidad	88%	95%	97%

En cuanto a los cánceres invasivos, en estos trabajos se encontró que la sensibilidad para la RM fue del 83%, y para la mamografía del 26%.

Por otro lado, en algunos de los trabajos encontrados se incluyen mujeres sin historia previa de cáncer de mama junto con mujeres que sí han padecido esta enfermedad (AHTA⁸, Estudios de calidad baja). Los resultados para la sensibilidad y la especificidad en estos trabajos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de sensibilidad y especificidad en mujeres (sin diferenciar con o sin historia previa)

	RM	Mamografía	Ultrasonidos
Sensibilidad	96-100%	33-44%	33-50%
Especificidad	91-95%	92-99,5%	78-93%

En otros trabajos se incluyeron sólo mujeres asintomáticas con alto riesgo de padecer cáncer de mama (AHTA⁸, Estudios de calidad baja). Uno de estos estudios tiene una calidad alta, aunque en el mismo el único resultado de interés que encontramos es que el 2,8% de las mujeres estudiadas padecían cáncer. Ahora bien, este trabajo presenta una debilidad importante: la mamografía se había realizado 6 meses antes, por lo que desconocemos si se trata de cánceres no detectados por la mamografía o de cánceres que aparecieron después. En el estudio de calidad baja, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 81%.

Con el objetivo de incluir la evidencia proporcionada por estudios más actuales y que no tengan las debilidades metodológicas encontradas en los estudios anteriores, se seleccionaron 2 trabajos prospectivos de gran tamaño muestral. En el estudio Kuhl¹⁵ (Estudio de calidad moderada) se encontró que la RM ofreció la sensibilidad y especificidad más altas para la detección de cáncer de mama, tanto para el carcinoma intraductal como para el cáncer invasivo. La sensibilidad fue del 97,2% y la especificidad del 91%.

En el estudio Warren¹⁶ (Estudio de calidad moderada) la sensibilidad fue del 84% y la especificidad del 86%.

Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama

Para esta indicación hemos encontrado resultados de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para la RM para el diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama, y resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la RM utilizada con la finalidad de evitar la biopsia cuando se deriva para continuar el estudio una mujer con sospecha de cáncer de mama.

En el primer caso, la RM utilizada para el diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama, hemos encontrado resultados en el trabajo AHRQ⁹ (Estudios de calidad moderada). Para lesiones sospechosas sin mayores especificaciones, si se fija la sensibilidad en un 95%, la especifici-

dad para la RM resulta del 62,8%. Para el umbral medio de los estudios, la sensibilidad fue del 92,5%, la especificidad del 72,4%, y el valor predictivo negativo del 90,5% (para una prevalencia del 50,3%). El cociente de probabilidad negativo fue de 0,16. Este último resultado quiere decir que si una mujer con sospecha de cáncer de mama obtiene un resultado negativo en la RM, la probabilidad de que padezca la enfermedad disminuye desde el 20% hasta el 3,8%. Por ello, los autores concluyen que el valor predictivo negativo es demasiado bajo para utilizar la RM de forma rutinaria con la finalidad de descartar cáncer de mama tras haber detectado previamente una lesión sospechosa. Se incluyó también un estudio prospectivo con alto tamaño muestral (Kneeshawa¹⁷, Estudio de calidad moderada). En este trabajo la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 93%.

En el segundo caso, cuando la RM se utiliza para evitar la biopsia cuando se deriva una mujer con sospecha de cáncer de mama, hemos encontrado resultados relevantes en el trabajo BCBS¹¹. En este informe se incluyeron 25 estudios. Sin embargo, el resultado de rendimiento diagnóstico para la sospecha de un tumor primario se valoró únicamente mediante los 7 estudios prospectivos con mayor tamaño muestral ($n > 150$). En estos trabajos la sensibilidad fue del 91-99%, la especificidad fue del 31-91% y el valor predictivo negativo del 56-99%. En el caso concreto de que la sospecha de tumor de mama consista en la recurrencia de un tumor antiguo, la sensibilidad fue el 91-100%, la especificidad del 67-100% y el valor predictivo negativo del 67-100% también (con una prevalencia de 14-100%).

Por otra parte, y también para esta última indicación, si asumimos una prevalencia de cáncer de mama del 50%, una sensibilidad del 96% y una especificidad del 60%, el 2% de los resultados de todas las pacientes serían falsos negativos, y el 30% verdaderos negativos. Por tanto, estos últimos son los que habrían evitado una biopsia innecesaria. El 68% restante de los pacientes habría tenido resultados positivos y habría sido sometido a una biopsia. Entre las pacientes con resultados negativos en la RM, el 6% tendría cáncer de mama. No obstante, los falsos negativos serían más frecuentes en algunos subgrupos de pacientes, como por ejemplo aquellas mujeres que tuvieran carcinoma ductal in situ. Por tanto, si se utiliza la RM para intentar evitar la realización de una biopsia, el daño potencial de que pase desapercibido un tumor o se diagnostique demasiado tarde es preocupante. Por ello, los autores de este trabajo concluyen que el balance entre el beneficio de evitar una biopsia y el riesgo de obtener un resultado falso negativo no justifica el empleo de la RM en esta indicación.

Diagnóstico de un cáncer de mama oculto que debuta con una adenopatía axilar

En la práctica clínica habitual este grupo de pacientes representa menos del 1% de los cánceres de mama. Hemos encontrado resultados relevantes

para esta indicación en el informe BCBS¹¹. En este trabajo se ha estudiado si la RM es útil para identificar tumores ocultos, con un resultado negativo en la mamografía y que se revelan únicamente por la presencia de una adenopatía axilar indicativa de adenocarcinoma. El valor del diagnóstico mediante la RM consiste en que al hacerse más precoz el diagnóstico, es más fácil que sea efectiva una cirugía más conservadora que la mastectomía.

Dependiendo de cada estudio individual, en el 32-61% de las pacientes la mayor precocidad del diagnóstico mediante la RM permitió elegir la cirugía conservadora. Combinando los resultados de todos los estudios, esto ocurrió en el 25% de las mujeres.

En el informe BCBS¹¹ se incluyeron sólo 6 estudios, aunque la consistencia de los resultados favorables encontrados en los mismos permitió a los autores llegar a conclusiones válidas. La sensibilidad fue del 90-100%, la especificidad del 94-100% y el valor predictivo negativo del 94-100%. El valor predictivo positivo fue en todos los estudios al menos del 90%. Este último dato nos indica que el número de biopsias innecesarias a que da lugar la utilización de la RM es relativamente pequeño.

Por otra parte, la proporción de pacientes en que la RM identificó un tumor primario fue del 36-100%. Combinando todos los estudios, la RM encontró un tumor primario en el 60% de las pacientes.

Además, el riesgo de que la mujer recibiera una biopsia innecesaria se estimó en el 8%. La cifra global de falsos negativos se estimó en el 6%. Es decir, si ninguna mujer con resultado negativo en la RM se realizara una mastectomía, un 6% de ellas tendría un tumor primario.

Las conclusiones de otros dos informes de evaluación (ICSI¹⁰, ACR¹⁴) coinciden con las que acabamos de exponer para el trabajo BCBS¹¹: la RM es útil para identificar tumores que debutan con una adenopatía axilar.

Evaluación preoperatoria de la mama para determinar el estadio y la extensión del cáncer

Hemos encontrado resultados relevantes para esta indicación en el informe de evaluación BCBS¹³. En este se plantean como preguntas de investigación:

- ¿Puede mejorarse la detección de neoplasias multifocales si se añade la RM a la batería de pruebas diagnósticas para realizar el estadiaje del cáncer de mama en estadios I y II (tumor localizado)?
- Cuando el resultado de la RM ha sido positivo para la enfermedad multifocal, ¿pueden mejorarse los resultados en salud cambiando el tratamiento conservador por la mastectomía?

A continuación exponemos los resultados para cada una de estas preguntas de investigación.

¿Puede mejorarse la detección de neoplasias multifocales si se añade la RM a la batería de pruebas diagnósticas para realizar el estadiaje del cáncer de mama en estadios I y II (tumor localizado)?

En el informe BCBS3¹³ se incluyeron 18 estudios que indicaban que la RM mejora la detección de la enfermedad multifocal. Según estos estudios, el 2-15% de mujeres que serían candidatas para terapia conservadora con las pruebas de estudio habituales, tras realizar la RM pasarían a la indicación de mastectomía por tener enfermedad multifocal. Estos porcentajes son mayores para algunos subgrupos de población: carcinoma ductal in situ (20-28%) y carcinoma lobular infiltrante (17-40%).

La sensibilidad para estos 18 estudios fue del 75-100%, y la especificidad del 82-100%.

Cuando el resultado de la RM ha sido positivo para la enfermedad multifocal, ¿pueden mejorarse los resultados en salud cambiando el tratamiento conservador por la mastectomía?

El informe BCBS3¹³ cuenta con 3 estudios que comunican resultados específicos sobre este punto, aunque dos de ellos se realizaron en la misma institución, por lo que es posible que haya inclusión de los mismos pacientes en ambos trabajos. En estos estudios, tras conocer el resultado de la RM, un 7% de las mujeres cambiaron por la mastectomía el tratamiento que se había indicado en un primer momento. Este 7% corresponde a un total de 13 mujeres. De estas 13 mujeres, al menos en 2 de ellas se trató de falsos positivos, para los cuales no se confirmó el resultado mediante biopsia preoperatoria. Resumiendo, estos estudios sugieren que los beneficios de elegir la cirugía conservadora son menores si la decisión se basa únicamente en los resultados de la RM. Además, en el caso de los falsos positivos existe el riesgo de que se lleve a cabo una intervención quirúrgica innecesaria.

Por otra parte, teniendo en cuenta la evidencia disponible en el momento de realizarse este informe (Estudios de calidad alta), no se encontraron diferencias en los resultados en salud entre las mujeres que recibieron cirugía conservadora más radioterapia y las que recibieron mastectomía. Tampoco se encontraron diferencias para el riesgo de recurrencia local, recurrencia a distancia o para la supervivencia en mujeres con enfermedad multicéntrica diagnosticada mediante RM. No obstante, sí se encon-

tró un metanálisis en que el riesgo relativo para la recurrencia del tumor al utilizar cirugía conservadora más radioterapia fue de 3 frente a realizar sólo mastectomía.

Por tanto, si tenemos en cuenta los resultados del informe BCBS3¹³, podemos decir que la evidencia aportada por este trabajo indica que es posible que añadir la RM a las pruebas habituales para realizar el estadiaje preoperatorio del cáncer de mama mejore la identificación de mujeres con enfermedad multifocal. Sin embargo, a partir de los resultados de este informe podemos afirmar que no existe evidencia de que la RM mejore el pronóstico de estas mujeres.

Por otra parte, también encontramos resultados relevantes para esta indicación en otros dos informes (ICSI¹⁰, ACR¹⁴). En cuanto al informe ICSI¹⁰, en éste se investiga la capacidad para detectar carcinoma local invasivo y carcinoma ductal in situ. En el primer caso, la sensibilidad fue del 93-100% y la especificidad del 37-96% (Estudios de calidad moderada). Para el carcinoma in situ la sensibilidad fue del 45-100%. En cuanto al informe ACR¹⁴, en éste se recomienda la RM para evaluar la extensión, multifocalidad y multicentralidad del carcinoma lobular infiltrante. También se recomienda la utilización de la RM en el carcinoma ductal infiltrante para determinar la extensión de la enfermedad, principalmente en candidatas a cirugía conservadora, ya que en muchas pacientes la RM puede determinar la extensión de la enfermedad mejor que la mamografía y la exploración clínica (ACR¹⁴, Opiniones de expertos).

Evaluación del resultado de la quimioterapia neoadyuvante

El estudio BCBS2¹² evalúa la efectividad de la RM en pacientes con cáncer de mama local avanzado que reciben quimioterapia neoadyuvante para reducir el tamaño del tumor hasta que la paciente pueda ser candidata a cirugía conservadora. La sensibilidad de la RM para identificar el tamaño del tumor fue del 90-100%, y la especificidad del 50-100%. Comparando la RM con las terapias convencionales, la sensibilidad y la especificidad fueron del 100%. Por el contrario, para la mamografía la sensibilidad fue del 90% y la especificidad del 57%. El examen clínico, por su parte, tuvo una sensibilidad del 50% y una especificidad del 86%.

Por otro lado, la RM fue capaz de identificar la invasión de la pared torácica con una sensibilidad y un especificidad del 100%.

Además, la RM parece tener un valor predictivo negativo elevado (38-83%) para identificar tumores no respondedores a la quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, los resultados no son consistentes, de manera que falta evidencia para determinar si la RM es fiable para predecir la respuesta del tumor a la quimioterapia.

La conclusión del informe BCBS2¹² consiste en que la RM puede valorar antes de la operación el tamaño del tumor residual tras la quimioterapia neoadyuvante de forma más precisa que las pruebas convencionales.

A una conclusión parecida llegó el informe ICSI¹⁰. Según este, la RM identifica el tumor residual con precisión en el 97-100% de los pacientes (Estudios de calidad baja).

Igualmente, la guía de práctica clínica ACR¹⁴ señala este uso como una de las indicaciones posibles de la RM en el cáncer de mama.

Evaluación de mamas cuyas características limitan la sensibilidad de la mamografía

Se ha afirmado que la RM puede utilizarse de forma complementaria a la mamografía cuando la sensibilidad de esta se ve limitada por las características de la mama: mama densa, implantes mamarios, cicatrices postquirúrgicas o radioterapia. Este es el problema de investigación que se plantea el informe BCBS¹¹. Sin embargo, los estudios seleccionados en este informe no permiten extraer conclusiones válidas sobre este punto.

Para mujeres sin antecedentes de cáncer de mama, la sensibilidad en los 2 estudios retrospectivos incluidos fue del 78-100% y la especificidad del 82%. Ambos estudios incluyeron mujeres con mama densa. Sin embargo, no podemos extraer conclusiones válidas a partir de estos estudios, debido a los amplios intervalos de confianza, la escasa representatividad de las poblaciones estudiadas y la incertidumbre sobre el valor que añade la RM frente a las técnicas convencionales.

En cuanto a las mujeres con antecedentes de cáncer de mama, se han incluido 7 estudios, 2 de ellos prospectivos, en pacientes con mama densa (4 estudios, 1 prospectivo), implante de mama postratamiento (3 estudios, 1 prospectivo) o cicatriz postrapéutica.

En el grupo de mujeres con mama densa o con cicatriz, la sensibilidad de la RM fue del 100%, y la especificidad del 74-93%. Las comparaciones se hicieron con pruebas convencionales, que incluyen examen clínico, mamografía y ultrasonidos (para un estudio) y examen clínico y mamografía (para otro estudio). En el primer caso la especificidad fue del 59% para las pacientes estudiadas durante el primer año, y del 54% para las estudiadas después del primer año. Para el segundo estudio, la especificidad fue del 67%.

Estos estudios sugieren que la RM puede ofrecer una sensibilidad mayor y una especificidad igual o superior a la de las pruebas convencionales para detectar la recurrencia del cáncer de mama en mujeres con mama densa. En los estudios incluidos en esta revisión, el VPP estuvo por

lo general por encima del 20%. Sin embargo, el balance entre verdaderos negativos y falsos negativos fue muy dependiente de las características de la población estudiada. La prevalencia de recurrencia de cáncer de mama en las poblaciones estudiadas varía ampliamente, siendo en el estudio más grande del 16%. Sin embargo, la prevalencia es mucho menor con los tratamientos utilizados actualmente: 5% tras 10 años de seguimiento.

En el grupo de mujeres que recibieron implantes de mama tras el tratamiento se incluyeron 3 estudios, 1 de ellos prospectivo. La sensibilidad para la RM fue del 86-100%. La especificidad fue del 89-100%. Para la mamografía, la sensibilidad fue de 64% y la especificidad de 97%.

Estos estudios sugieren que en pacientes que han recibido una prótesis de mama tras ser tratadas por cáncer de mama, la RM puede ofrecer la misma sensibilidad y una especificidad similar o mayor que la mamografía y otras pruebas convencionales.

A una conclusión parecida se llega en la guía de práctica clínica ACR¹⁴. En ésta se recomienda la RM para complementar el resultado de la mamografía en pacientes con mama densa, cicatriz postratamiento o prótesis mamaria (Opiniones de expertos).

Seguridad

Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama

Cuando se intenta diagnosticar el cáncer de mama mediante le RM, la seguridad puede verse afectada fundamentalmente por los resultados falsos positivos y falsos negativos. Los falsos positivos pueden dar lugar a biopsias e intervenciones quirúrgicas innecesarias. Los falsos negativos pueden proporcionar una falsa sensación de seguridad que puede empeorar el pronóstico de la paciente al relajar esta su vigilancia. Los valores de estos dos parámetros para esta indicación se muestran en la Tabla 4 (AHTA⁸, Estudios de calidad baja).

Tabla 4. Resultados en cribado de mujeres con predisposición genética

	RM	Mamografía	Ultrasonidos
Falsos positivos	5-19%	0,5-6%	7-20%
Falsos negativos	0-4%	57-67%	50-67%

Otro problema de seguridad puede tener lugar cuando el resultado de la RM no sea concluyente, de manera que sea necesario repetir la prueba, dando lugar a estrés y ansiedad innecesarias. En un estudio de baja calidad se encontró que esta tasa de repetición era del 10% para la RM y del 4% para la mamografía (AHTA⁸).

Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama

En principio la RM se considera una prueba segura, debido a que no emplea radiaciones ionizantes. Además, los agentes de contraste que suelen utilizarse suelen ser seguros y bien tolerados (AHQR⁹, Opiniones de expertos). No obstante, existen algunos riesgos inherentes a la RM: disfunción de marcapasos, dislocamiento de implantes metálicos, estimulación nerviosa periférica, ruido y quemaduras inducidas por radiofrecuencia (AHQR⁹, Opiniones de expertos).

Por otro lado, el daño potencial de que pase desapercibido un tumor o se diagnostique demasiado tarde es preocupante. Si seguimos los datos aportados por el informe BCBS¹¹, asumiendo una prevalencia de enfermedad del 50%, una sensibilidad del 96% y una especificidad del 60%, el 2% de todas las pacientes resultarían falsos negativos, habiéndose perdido la posibilidad de tratar de manera más temprana el cáncer. Por el contrario, el 30% resultarían verdaderos negativos, habiéndose evitado una biopsia innecesaria. El 68% restante de los pacientes habría tenido resultados positivos y habría sido sometido a una biopsia. Entre las pacientes con resultados negativos en la RM, el 6% tendrían cáncer de mama. Los falsos negativos serían más frecuentes en algunos subgrupos de pacientes, como por ejemplo en las que padecieran carcinoma ductal in situ. Por tanto, para los autores de este trabajo, el balance entre el beneficio de evitar una biopsia y el riesgo de obtener un falso negativo no justifica el empleo de la RM en esta indicación (BCBS¹¹, Opiniones de expertos).

Además, existen algunos aspectos relativos a la seguridad de la RM aún por aclarar a más largo plazo, como por ejemplo, la seguridad de los campos magnéticos estáticos y de las radiaciones producidas por radiofrecuencia (AHRQ⁹, Opiniones de expertos). No obstante, hasta el momento no se ha conseguido identificar ningún efecto adverso importante producido por la RM a largo plazo (AHQR⁹, Opiniones de expertos).

Diagnóstico de un cáncer de mama oculto que debuta con una adenopatía axilar

El valor predictivo positivo fue en todos los estudios al menos del 90%. Esto nos indica que el número de biopsias innecesarias a que da lugar la

utilización de la RM es relativamente pequeño, pudiéndose estimar en un 8%. La cifra global de falsos negativos sería del 6%. Es decir, si a ninguna de las pacientes con un resultado negativo en la RM se le realizara una mastectomía, un 6% de ellas tendrían un tumor primario.

Evaluación preoperatoria de la mama para determinar el estadio y la extensión del cáncer

¿Puede mejorarse la detección de neoplasias multifocales si se añade la RM a la batería de pruebas diagnósticas para realizar el estadiaje del cáncer de mama en estadios I y II (tumor localizado)?

Los estudios revisados en el informe BCBS3¹³ sugieren que los beneficios de la cirugía conservadora son menores si se ha decidido operar basándose únicamente en los resultados de la RM. La especificidad para detectar enfermedad multifocal fue del 82-100%. El valor predictivo positivo fue del 50-100%. La moderada especificidad y el relativamente bajo valor predictivo positivo infraestiman la importancia de confirmar la malignidad de las lesiones mediante la biopsia. Si no se realiza esta biopsia, puede que se realice una mastectomía a mujeres que no se beneficiarán de ella, ya que no existe enfermedad multicéntrica.

Cuando el resultado de la RM ha sido positivo para la enfermedad multifocal, ¿pueden mejorarse los resultados en salud cambiando el tratamiento conservador por la mastectomía?

Tres estudios comunican resultados específicos sobre este punto, aunque dos de ellos se realizaron en la misma institución, por lo que es posible que haya inclusión de los mismos pacientes en ambos.

En estos estudios, un 7% (13) de las mujeres cambiaron a mastectomía el tratamiento de elección con base en los resultados de la RM. De las 13 mujeres, al menos 2 presentaron falsos positivos, y por tanto no se confirmó la presencia de enfermedad multifocal mediante la biopsia preoperatoria.

Evaluación del resultado de la quimioterapia neoadyuvante

La utilidad más importante de la RM en esta indicación consiste en identificar pacientes no respondedores a la quimioterapia neoadyuvante. Según el informe BCBS2¹², en el momento actual la apariencia temprana del tumor en la RM no es un buen indicador de la respuesta final del mismo a la quimioterapia (Opiniones de expertos). Debemos tener en cuenta que

hay pacientes que sí son respondedores, pero no responden en los primeros ciclos. Además, dos estudios proporcionan el valor predictivo negativo, siendo este del 38% y del 83%.

Evaluación de mamas cuyas características limitan la sensibilidad de la mamografía

En pacientes que no han padecido previamente cáncer de mama, uno de los estudios incluidos ofrece información sobre la especificidad y sobre el valor predictivo positivo. La especificidad es importante para evaluar el daño potencial de realizar una biopsia ante un resultado falso positivo. El valor predictivo positivo muestra la relación entre los verdaderos positivos y los falsos positivos. En una población de 118 mujeres, la RM detectó un caso de cáncer de mama que había pasado desapercibido con las técnicas convencionales. Por el contrario, se realizaron 21 biopsias innecesarias (falsos positivos), siendo el valor predictivo positivo únicamente del 5%.

En pacientes que sí han tenido un cáncer de mama previamente, el valor predictivo positivo podría estar sobrestimado en los estudios incluidos. Esto se debe a que se trata de un parámetro muy dependiente de la prevalencia de la enfermedad en la población. En este caso, la prevalencia es la tasa de recurrencia de enfermedad. Ésta, en los estudios incluidos, se encuentra entre 3-100%. Sin embargo, con los tratamientos actuales las tasas de recurrencia suelen ser menores del 5% a los 10 años.

Por último, existen otro tipo de riesgos además de los que acabamos de citar: calor, disfunción de marcapasos, dislocamiento de implantes metálicos, estimulación nerviosa periférica y quemaduras inducidas por radiofrecuencias. Además, aún quedan algunas cuestiones relativas a la RM sin aclarar, como por ejemplo la seguridad de los campos magnéticos estáticos y de las radiaciones de radiofrecuencia (BCBS¹², Opiniones de expertos). Sin embargo, no se ha identificado hasta la fecha ningún efecto adverso de importancia a los niveles a los que los pacientes son expuestos. Por tanto, si se siguen las precauciones de rutina recomendadas para evitar riesgos para los pacientes, la RM puede considerarse una prueba segura para la mayoría de éstos (BCBS¹², Opiniones de expertos).

Otros factores que pueden afectar a la efectividad y la seguridad de la RM

Algunos de los factores adicionales que deben tenerse en cuenta son (AHTA⁸, Opiniones de expertos; ACR¹⁴, Opiniones de expertos): resolución espacial y temporal del equipo de RM, fuerza del campo magnético, coils de superficie, agentes de contraste, forma de administración del contraste, dosis, protocolos de toma de las imágenes, supresión grasa,

pacientes premenopáusicas, efecto del operador y del analista de las imágenes, análisis automático de las imágenes, programa de acreditación.

En relación con la **resolución espacial y temporal del equipo de RM**, una vez que se ha detectado la imagen, hay dos aspectos que interesan especialmente al radiólogo: la dinámica del agente de contraste y la morfología. Por tanto, son importantes tanto la resolución temporal como la espacial. Como la RM implica un compromiso entre el tiempo de adquisición de imágenes y la resolución espacial, es importante determinar el grado adecuado de compromiso entre ambos parámetros. Para el estudio dinámico tiene interés la tasa de realce de contraste y la de aclaramiento. La escala de tiempo para este proceso abarca unos 8 minutos. La especificidad mejora si la resolución temporal cambia de 2 minutos a 1 minuto. Los sistemas comercializados actualmente pueden alcanzar este nivel de resolución temporal en estudios bilaterales. Para lograr esto, se utiliza una secuencia de pulsos en eco de gradiente ponderados en T1 con imágenes de 3 dimensiones con cortes continuados de 2-3 mm. Las imágenes de dos dimensiones serían más rápidas, pero los cortes no serían contiguos. Por tanto, son necesarias las imágenes de 3 dimensiones. Para obtener este nivel de resolución temporal se necesitan secuencias de pulso rápidas, para lo que se necesitan gradientes de campo de alta especificación. Esto implica que sería necesario un equipo que pueda adquirir imágenes completas de 3 dimensiones, de ambas mamas, ya se trate de imágenes coronales o axiales, con resolución media (una matriz de adquisición de 256x256) y con una resolución temporal de al menos 2 minutos. Por otra parte, una alta resolución temporal ponderada en T2 es útil para ayudar a distinguir la morfología y facilitar la interpretación de las imágenes. Como el tiempo de adquisición de imágenes no es crucial para esto, la mayoría de los equipos de RM podrían servir.

En cuanto a la **fuerza del campo** magnético, según los autores del informe AHRQ⁹ (Opiniones de expertos) está bien establecido que puede realizarse adecuadamente la RM de mama con una fuerza de 1-1,5 Teslas. La opinión de los autores es que campos de fuerza menores no han demostrado su utilidad, pero presentan la ventaja de que la mayor parte de los equipos son abiertos, permitiendo la realización de procedimientos invasivos como las biopsias.

Los **coils de superficie** se utilizan de rutina para incrementar la eficiencia de la detección de señal, y por extensión la calidad de la imagen. En el mercado existen algunos coils que se consideran actualmente fundamentales para realizar adecuadamente los estudios de RM de la mama. Con este tipo de dispositivos la mujer se coloca en decúbito prono con las mamas cercanas a los coils. Algunos de éstos comprimen e inmovilizan los pechos. La compresión reduce el volumen de la mama, disminuyendo el tiempo de adquisición de imágenes. La inmovilización ayuda a mejorar la

calidad de las imágenes. La mayoría de los coils de mama permiten tomar imágenes bilaterales simultáneamente, de manera que no es necesario colocar a la paciente en otra posición ni volver a administrar el contraste. Además, obviamente, los coils bilaterales permiten a los radiólogos comparar a la vez ambos pechos. Por tanto, coils de mama bilaterales son preferibles. Los coils de mama específicos ayudan a optimizar la posición de la paciente. Sin embargo, es importante que el pecho se encuentre separado de la pared torácica. Si se comprime el pecho, es importante que el realce de contraste no se vea impedido por una disminución en el flujo de sangre.

Los diferentes **agentes de contraste** comercializados actualmente son similares en cuanto a efectividad y seguridad (basados en quelatos de gadolinio). No obstante, hay algunos estudios que indican que pueden obtenerse mejores resultados con un agente de contraste nuevo: gadobenato dimeglumina (MultiHance). Sin embargo, mientras no se despeje la duda sobre si este agente de contraste es mejor no puede recomendarse para la RM de la mama.

La **forma de administración del contraste** también es importante. Cuando la lesión capta el contraste, se observa generalmente uno de estos 3 tipos de curva, que refleja las características del realce y el aclaramiento: realce continuo, realce rápido seguido de una meseta o realce rápido seguido de aclaramiento rápido. El aclaramiento rápido es indicativo de malignidad. Sin embargo, no existe una clara división entre estos tipos de respuestas. Una administración prolongada o una deficiente sincronización entre la inyección del contraste y la adquisición de las imágenes pueden afectar al realce. La estandarización de la inyección de contraste y la adquisición de las imágenes se realiza mejor si la inyección es automática. Además, toda la preparación del paciente debe llevarse a cabo antes de administrar el contraste, para evitar retrasos innecesarios.

En cuanto a la **dosis**, usando los contrastes habituales de gadolinio no existen diferencias según la dosis (si esta es entre 0,1 y 0,2 mmol/Kg). Sin embargo, se necesitan más datos para los nuevos agentes de contraste.

Los **protocolos de toma de las imágenes** los suministra el propio fabricante de la RM. Sin embargo, lo habitual es que se adapten al ámbito local. Por tanto, es frecuente encontrar diferencias en las técnicas empleadas, y estas pueden afectar a la calidad de las imágenes y la efectividad de la técnica.

La **supresión grasa** es particularmente importante en la RM de mama, porque el realce de contraste y los tejidos grasos pueden ofrecer la misma imagen, facilitando la confusión del tejido tumoral y el graso. La señal grasa puede suprimirse con una simple suspensión de imagen, o con una secuencia de pulso supresora de lípidos. La técnica de suspensión de lípidos utiliza una imagen precontraste para sustraer la señal grasa de las imágenes

posteriores. Sin embargo, este abordaje presenta el problema de la susceptibilidad a los artefactos originados por los movimientos de la paciente. Para evitar este problema puede comprimirse la mama. Las secuencias de pulso de supresión grasa se basan en una saturación del pulso, que prolonga el tiempo de imagen, o en una técnica de inversión selectiva del espectro. La disponibilidad y efectividad de una metodología de supresión grasa dependerá del sistema de RM. Por ejemplo, la supresión basada en la secuencia de pulso requiere una homogeneidad de campo alta, la cual se ve comprometida en los equipos de RM abierta. Por tanto, la supresión grasa derivada de la secuencia de pulso no siempre es posible, debiendo entonces utilizarse el método de sustracción. Pero este método sólo es aceptable si la paciente puede permanecer quieta durante 10-15 minutos.

Las **pacientes premenopáusicas** pueden tener un realce de contraste en el parénquima normal, que disminuye la especificidad de la RM para estos estudios. La intensidad del realce dependerá del momento del ciclo menstrual. Es recomendable realizar la RM durante la segunda semana del ciclo menstrual, cuando los cambios proliferativos están en su nivel más bajo.

También es importante el **efecto del operador y del analista de las imágenes**. Interpretar las imágenes no consiste sólo en identificar las características de la curva de realce de contraste. Es necesario tener familiaridad con la batería de imágenes que se llevarán a cabo, dado que la RM se interpreta junto con el resultado de otras pruebas. Por tanto, la capacidad profesional del operador y del analista es muy importante para el resultado final.

Algunos estudios han utilizado el **análisis automático de las imágenes** para complementar su análisis, intentando mejorar la precisión y la eficiencia de la RM. Estas herramientas de ayuda por ordenador podrían ahorrar tiempo al radiólogo, reducir la subjetividad y disminuir la variabilidad inter e intraobservador. Por tanto, con estas herramientas la experiencia necesaria para analizar con suficiente precisión y para mejorar la reproductibilidad de las imágenes es menor.

En EEUU no existe un **programa de acreditación** obligatorio para las instalaciones de RM. El American College of Radiology inició un programa de acreditación voluntario. El 59% de los que se presentaron el primer año no consiguieron en el primer intento la acreditación debido a la pobre calidad de las imágenes. Los fallos se debían fundamentalmente a deficiencias en la homogeneidad y la calibración. Los tests diarios que algunos fabricantes suministran no son suficiente. Por tanto, un programa de acreditación puede ayudar a conseguir una buena calidad de las imágenes.

Aspectos económicos

Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama

Los aparatos de RM suelen estar utilizados al máximo de su capacidad, por lo que es difícil que puedan servir para un programa de screening de cáncer de mama. Para Australia, en el estudio AHTA⁸ se calcula que el coste total del programa de screening sería de 16-38 millones de dólares de 2002 anuales (asumiendo que 63.000 mujeres australianas tendrían predisposición genética a padecer cáncer de mama).

En el Reino Unido, se calcula que el coste por paciente sería de 350 libras anuales, y de 13.700 libras por cada cáncer detectado. Para la mamografía, el coste por cáncer detectado sería de 5.000-8.000 libras.

Por otra parte, el estudio Plevritis¹⁸ hace un análisis coste efectividad de un programa de screening de portadoras de la mutación BRCA1/2 con mamografía más RM frente a mamografía solamente. La conclusión de este trabajo es que el screening para las portadoras de BRCA1 es más coste efectivo que para las portadoras de BRCA2. Además, el coste efectividad de añadir la RM se encuentra muy influenciado por la franja de edad. En la franja de 35-45 años, el coste de añadir un año de vida ajustado por calidad por incluir la RM junto a la mamografía es de 55.420\$ para las portadoras de mutación BRCA1, 130.695\$ para las portadoras de BRCA2, y 98.454\$ para portadoras de BRCA2 con sensibilidad disminuida para la mamografía debido a la densidad grasa de la mama.

Diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de mama

El trabajo Hrung¹⁹ consiste en un estudio coste efectividad de la RM y la biopsia para el seguimiento preoperatorio de las lesiones de mama sospechosas. Se trata de un modelo de Markov en que se comparan los años de vida ajustados por calidad para la RM, la biopsia con aguja y la biopsia excisional. El resultado más relevante es que mediante la biopsia excisional se obtenía el mayor número de años de vida ajustados por calidad, seguida de la RM y la biopsia con aguja. En cuanto al coste de estas 3 pruebas, el coste más elevado era para la biopsia excisional, seguido de la RM y la biopsia con aguja.

Tabla 5. Resultados para tres opciones preoperatorias

	Biopsia excisional	RM	Biopsia por aguja
Total de años de vida ajustados por calidad ganados	17.409	17.405	17.398
Coste	31.438\$	29.072\$	28.573\$

Punto de vista de los pacientes

La mayor parte de las pruebas requieren que la paciente esté tendida boca abajo largos periodos de tiempo, en un espacio reducido y con un nivel muy alto de ruido. Además, las pruebas de RM de mama requieren de la administración de un contraste, aunque los contrastes basados en gadolinio suelen ser seguros y bien tolerados por las pacientes (AHTA⁸, Opiniones de expertos).

Para evitar el ruido excesivo, las pacientes suelen utilizar orejeras. Además, se les suele proporcionar un botón de emergencia por si necesitaran detener la prueba de manera inmediata (AHTA⁸, Opiniones de expertos).

Otro momento en que puede verse afectada la aceptabilidad de la prueba por parte de los pacientes tiene lugar cuando ocurren circunstancias adversas. En un estudio de calidad alta se encontró que 3 mujeres rechazaban realizarse la RM porque les daba sensación de claustrofobia (AHTA⁸). En otros dos estudios de calidad baja, dos mujeres no quisieron realizarse la RM por sensación de claustrofobia. Otras 3 no podían exponerse a las radiaciones de la RM debido a padecer un síndrome de Li Fraumeni. Por último, la compresión de los pechos que conlleva la aplicación de los coils puede ser incómoda. No obstante, puede considerarse menos incómoda que la compresión necesaria para realizar radiografías de mama (AHTA⁸, Opiniones de expertos).

Evaluación económica

Los resultados de efectividad, costes y coste-efectividad se presentan en los epígrafes a continuación.

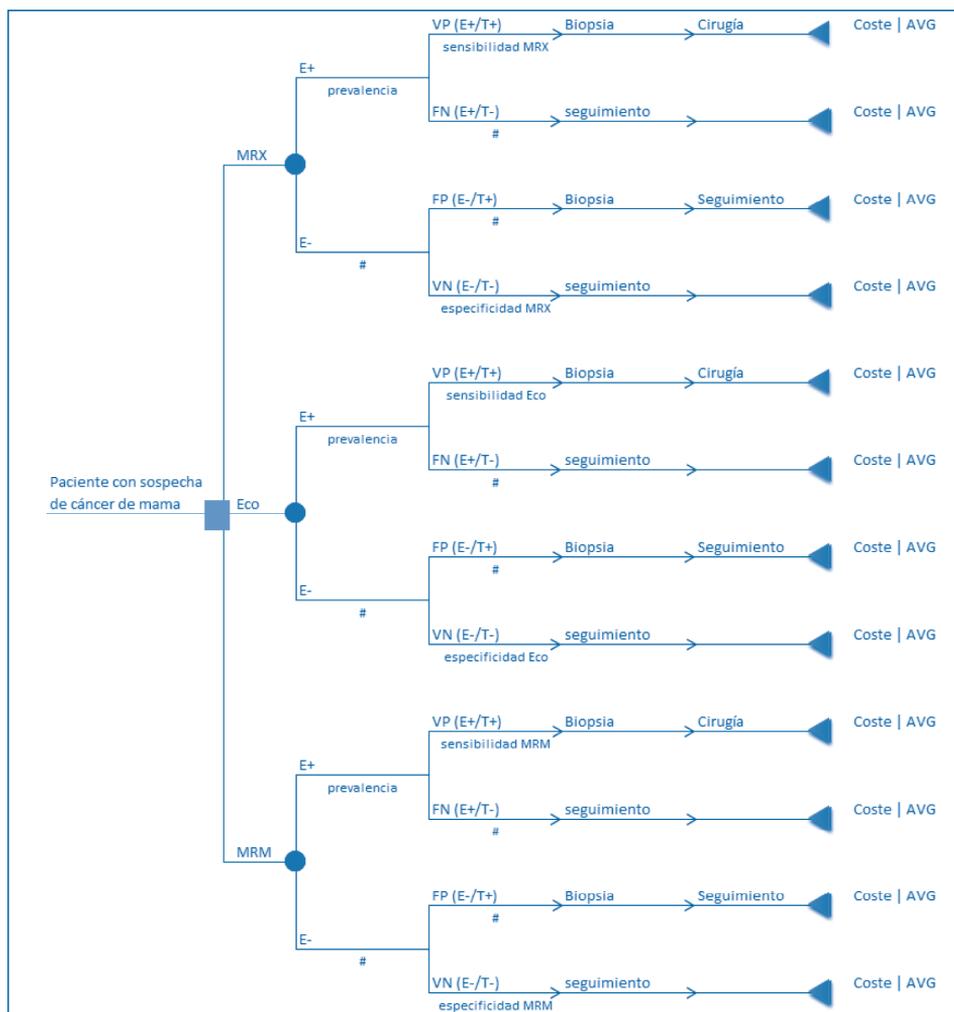
El modelo de análisis de decisión que recoge las diferentes alternativas diagnósticas ante sospecha de cáncer de mama tras examen clínico y mamografía previa, donde la imagen mamográfica resulta confusa, se presenta en la Figura 1.

Una de las finalidades del diagnóstico de cáncer de mama mediante MRM es evitar la realización de procedimientos diagnósticos adicionales invasivos (fundamentalmente la biopsia) en aquellas pacientes en las que no existe alta sospecha. Cuando el tejido de la mama es denso y la mamografía no resulta informativa, la MRM puede ayudar a discriminar aquellas pacientes con alta sospecha de lesión mamaria, a las que se realizaría biopsia confirmatoria, de aquellas pacientes sin dichas lesiones. Evitar biopsias innecesarias aporta beneficios no solo desde el punto de vista de los costes evitados por estas pruebas, sino en términos de bienestar del paciente, evitando la morbilidad asociada a esta técnica invasiva así como la ansiedad que genera la sospecha de la enfermedad.

Los puntos finales de la decisión que se han adoptado son cirugía, en el caso de las pacientes diagnosticadas de cáncer, y seguimiento, en los casos en los que no se encuentra evidencia de la enfermedad.

No se ha incluido en el modelo el ciclo natural de la enfermedad debido a que, dada la diversidad de tipologías y estadios de cáncer de mama, poblaciones y combinaciones terapéuticas alternativas, la modelización de la enfermedad requería un exceso de supuestos que podían derivar en resultados que no son reflejo de la realidad.

Figura 1. Modelo para el análisis de decisión



Efectividad

El resultado de efectividad de cada alternativa terapéutica, expresado en AVG depende de la edad de la mujer y de la capacidad diagnóstica de la prueba para detectar la presencia o ausencia de cáncer.

Para la estimación de los AVG hemos considerado la edad establecida en Andalucía para la entrada en el programa de cribado de cáncer de mama (50 años) y la esperanza de vida de las mujeres en España, proporcionada por el INE (80,98 años). Se han asumido los siguientes supuestos:

- En las pacientes que no tienen cáncer, los AVG son igual a la diferencia entre la esperanza de vida y su edad
- En pacientes con cáncer en las que éste es correctamente diagnosticado, se asume que la paciente es tratada y curada, quedando libre de enfermedad. En este caso se asignan tantos años de vida ganados como esperanza de vida a su edad (igual que el grupo anterior).
- En pacientes con cáncer no diagnosticado, éste no es tratado y se asume que la paciente muere, no asignándole ninguna ganancia de años de vida.

Las situaciones anteriores se resumen en la Tabla 6:

Tabla 6. AVG según diagnóstico		
AVG (EV-Edad)	Cáncer +	Cáncer -
Diagnóstico Cáncer	30,98	30,98
Diagnóstico Libre de Cáncer	0	30,98
Edad=55; Esperanza de Vida (EV) = 80,98		

Por su parte, la capacidad diagnóstica de la prueba se ha evaluado según su sensibilidad y especificidad, a partir de datos publicados en la literatura científica. Dada la variabilidad de datos de sensibilidad y especificidad publicados, se ha construido una Tabla dos por dos a partir de los datos recogidos en los artículos publicados, calculando unos nuevos valores de sensibilidad y especificidad a partir de los trabajos previos (Tabla 7).

Tabla 7. Efectividad. Identificación de cáncer en casos de lesión sospechosa tras mamografía con mamas densas									
Test	VP	FN	FP	VN	Sensibilidad		Especificidad		
					S	IC	E	IC	
MRX	327	162	73	253	0,67	0,59-0,75	0,78	0,69-0,86	
Eco	223	57	60	69	0,80	0,69-0,90	0,53	0,34-0,66	
MRM	894	103	338	1433	0,90	0,84-0,95	0,81	0,77-0,85	

Costes

Los costes de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos se resumen en las tablas 58 y 69 respectivamente.

Tabla 8. Costes de pruebas diagnósticas en cáncer de mama

Especialidad	Código	Descripción	Valoración URV			Precios Públicos (€)* ⁶
			URV	Coste URV	Coste Total (€)* ⁵	
Radiología	911001	Mamografía con Resonancia Magnética sin contraste	13	8,29	113,01	122,87
	911002	Mamografía con Resonancia Magnética con contraste	23		199,93	245,74
	901012	Mamografía por RX	2		17,39	85,06
	903006	Ecografía de Mama	4		34,77	37,81
Anatomía Patológica	104010	Biopsia de mama por punción	5	8,82	46,24	46,95
	104011	Nodulesctomía	5		46,24	46,95
	32143	PET Torácico-abdominal			-	594,61

*Precios de 2005 actualizados a 2007, considerando IPC anual año 2006 de 2,4%.
Fuente: INE

En cada estrategia se han incluido los costes según los procedimientos implicados como muestra el árbol de decisión anterior. El coste de la mamografía se ha incluido en todos los casos, ya que la población de estudio es precisamente aquella en la que no se puede establecer diagnóstico tras realización de mamografía debido a la densidad del tejido mamario.

GRD	Descripción	Tarifa (€)*⁶
Mastectomía		
257	Mastectomía total por neoplasia maligna con cc	5.626,39
258	Mastectomía total por neoplasia maligna sin cc	4.645,96
Cirugía Conservadora		
259	Mastectomía subtotal por neoplasia maligna con cc	4.859,28
260	Mastectomía subtotal por neoplasia maligna sin cc	3.542,13

*Precios actualizados 2007

GRD	Descripción	Nº procedimientos	%
Mastectomía			
257	Mastectomía total por neoplasia maligna con cc	2.134	12
258	Mastectomía total por neoplasia maligna sin cc	6.141	33
Cirugía Conservadora			
259	Mastectomía subtotal por neoplasia maligna con cc	1.867	10
260	Mastectomía subtotal por neoplasia maligna sin cc	8.390	45

Fuente: MSC⁷.

Como se observa en la Tabla 9, existen diferentes procesos quirúrgicos a los que se puede someter una paciente tras diagnóstico de cáncer de mama, que dependerá del tamaño del tumor detectado así como de la multifocalidad de éste, de forma que en tumores grandes o multifocales se realizará mastectomía total (GRDs 257 y 258 según se presenten o no complicaciones) y en tumores de menor tamaño y unifocales la paciente optará a mastectomía subtotal o cirugía conservadora (GRDs 259 y 260

según se presenten o no complicaciones). Esta diversidad terapéutica se ha recogido en el cálculo de los costes asociados a cirugía. Así, para el cálculo de los costes asociados a cirugía, se ha tenido en cuenta la frecuencia relativa de los procedimientos quirúrgicos en cáncer de mama, según la información sobre altas atendidas en los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud ofrecida en un reciente informe del Ministerio de Sanidad y Consumo⁷ (Tabla 10).

En resumen, el coste de cirugía considerado se calcula como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Coste total de cirugía

GRD	Tarifa (1)	Nº procedimientos (2)	% (3)	Coste (1)*(3)
257	5.626,39	2.134	0,12	647,89
258	4.645,96	6.141	0,33	1.539,54
259	4.859,28	1.867	0,10	489,55
260	3.542,13	8.390	0,45	1.603,63
Coste Total Cirugía				4.280,61

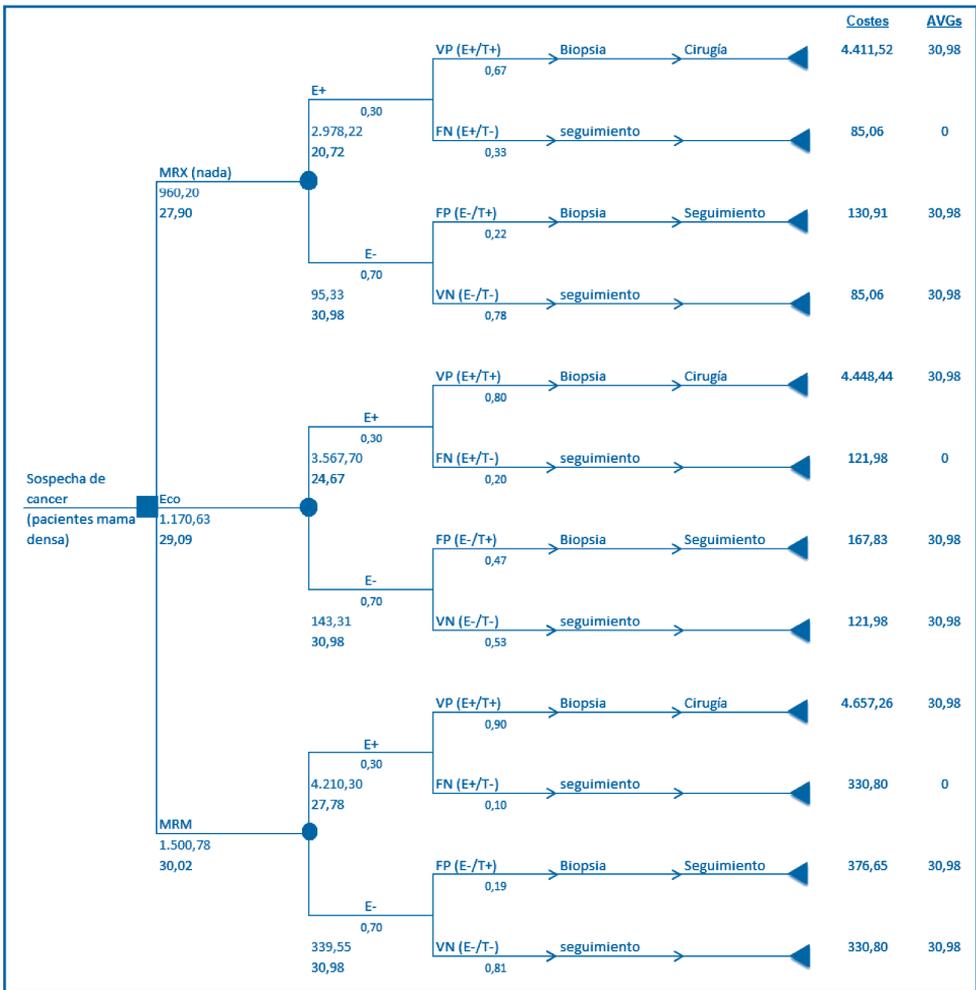
Coste-efectividad

El cálculo del coste y la efectividad de cada alternativa se ha realizado siguiendo el método del valor esperado, según el árbol de decisión previamente diseñado.

En el árbol a continuación (Figura 2) se representan los valores de la capacidad diagnóstica de cada una de las alternativas evaluadas, así como los correspondientes costes y AVG asociados. A partir de esos valores, yendo de derecha a izquierda en el árbol se obtiene el valor esperado de las estrategias consideradas.

Los resultados del análisis coste efectividad se resumen en la Tabla 12. Se puede observar que la estrategia de menor coste es la de no hacer nada tras mamografía, seguida de la realización de ecografía confirmatoria y finalmente la estrategia más costosa la realización de imagen por resonancia magnética tras mamografía. No obstante, de igual forma la efectividad es menor en la estrategia de no realizar pruebas adicionales, seguida de la realización de ecografía y finalmente resonancia magnética para confirmar resultados mamográficos. No existen por lo tanto relaciones de dominancia entre alternativas, ya que a medida que aumenta el coste aumenta la efectividad asociada a cada una de ellas.

Figura 2. Cálculo del valor esperado de las diferentes estrategias

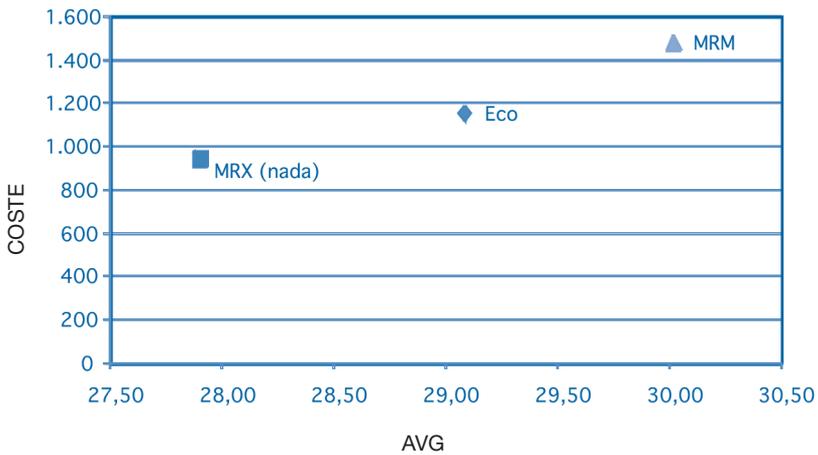


El ratio coste efectividad incremental de cada alternativa respecto de la de menor coste (denominada caso base) nos informa del coste por unidad adicional ganada respecto a esa alternativa. Se puede observar que el coste por AVG adicional de la realización de ecografía tras MRX respecto no hacer nada es de 177.176,283€, y el coste por AVG adicional de la realización de MRM tras MRX respecto no hacer nada es de 255.355,13€.

Tabla 12. Resultados del análisis coste-efectividad

ALTERNATIVA	COSTES	AVG	Δ COSTES	Δ AVG	RCEI
MRX (nada)	960,20	27,90	-	-	-
Eco	1.170,63	29,09	210,43	1,19	176,83
MRM	1.500,78	30,02	330,1558	0,93	355

Gráficamente los resultados del análisis coste efectividad se presentan a continuación (figura 3). Representando la efectividad en el eje de abscisa y los costes en el de coordenadas, se observa que la estrategia de no hacer nada es la que se encuentra más a la izquierda y abajo (menor efectividad y menor coste), siendo la estrategia de realizar MRM la que se encuentra más a la derecha y arriba (la de mayor efectividad y coste).

Figura 3. Gráfico coste-efectividad

En una situación de este tipo de no dominancia de una alternativa sobre las demás, la decisión final adoptada dependerá de un criterio de decisión sobre la disponibilidad a pagar por unidad adicional de efectividad conseguida.

Análisis de sensibilidad

Se ha realizado análisis de sensibilidad (AS) univariante en aquéllas variables de mayor incertidumbre y cuya variación puede tener importantes repercusiones sobre los resultados en términos de coste-efectividad.

Los rangos de variación de las variables para el AS se han tomado considerando valores plausibles de las variables. En el caso de la sensibilidad y especificidad de la MRM, se han establecido los intervalos de confianza obtenidos.

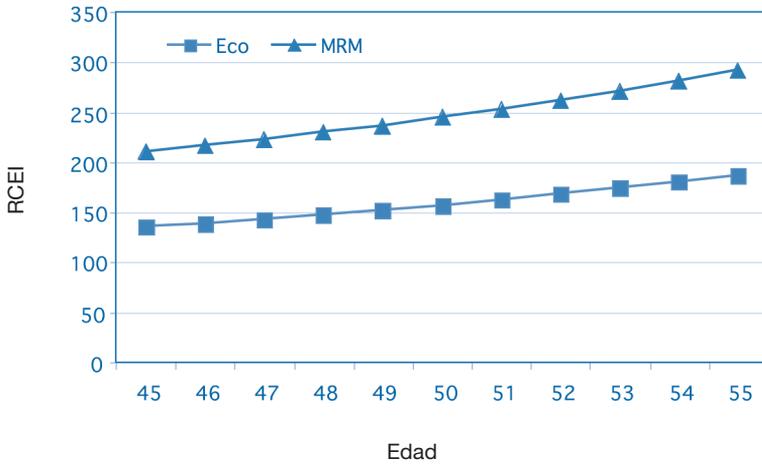
Las variables para las que se realiza AS y los valores de variación se recogen la Tabla 13.

Tabla 13. Valores para el análisis de sensibilidad			
Variable	Basal	Lim. Inf.	Lim. Sup.
Edad	50	45	55
Prevalencia Cáncer de mama	0,30	0,25	0,40
AVG en FN	0	1	10
Sensibilidad MRM	0,90	0,84	0,95
Especificidad MRM	0,81	0,77	0,85

No se ha realizado AS sobre los costes debido al carácter determinista de éstos. En los AS realizados se ha valorado el impacto de la variación de las variables recogidas en la Tabla 13.

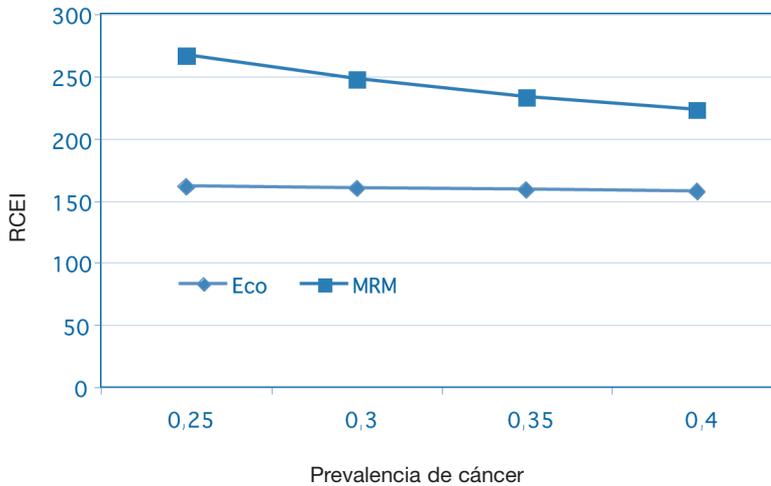
El RCEI de las alternativas realizar ecografía o RMRM también aumenta a medida que aumenta la edad, o lo que es lo mismo, el coste por AVG adicional de cada estrategia respecto no hacer nada aumenta conforme aumenta la edad de las pacientes (Figura 4).

Figura 4. AS RCEI-edad



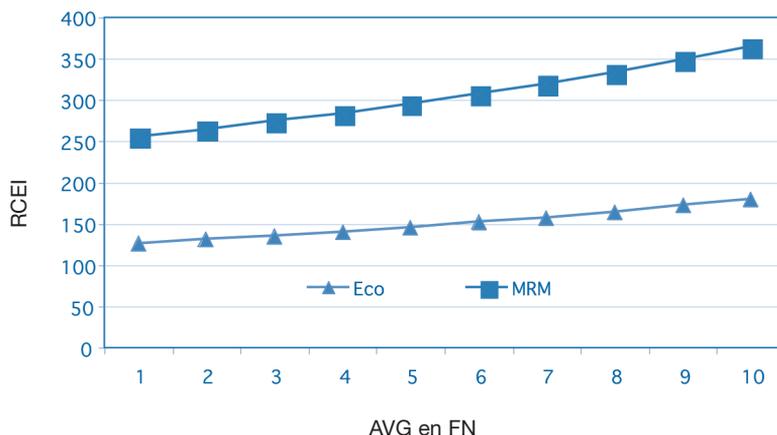
Por otra parte, el RCEI respecto de la alternativa no hacer nada tras mamografía disminuye a medida que aumenta la prevalencia, con una disminución más marcada en la estrategia MRM (Figura 5).

Figura 5. AS RCEI-prevalencia de cáncer



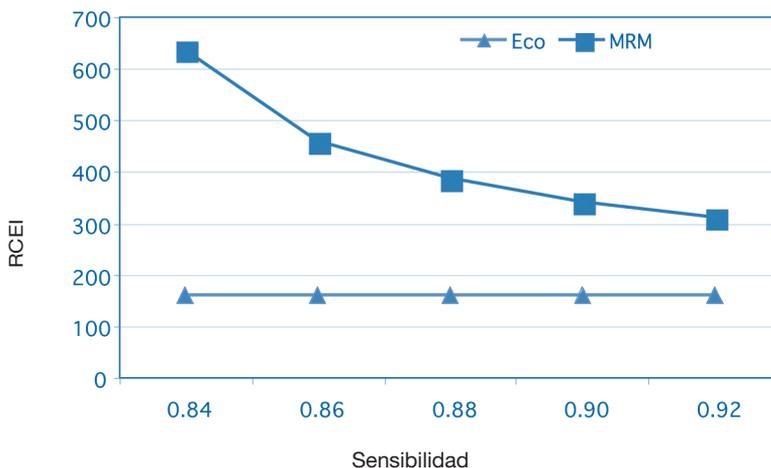
El AS sobre los AVG en los pacientes con cáncer mal diagnosticados (falsos negativos) producen un aumento en el RCEI, de forma más marcada en la estrategia MRM (Figura 6) esto es, al aumentar los AVG en los pacientes falsos negativos, aumenta el coste por cada AVG adicional que se gana con la estrategia MRM respecto a mamografía.

Figura 6. AS coste-efectividad-AVG en pacientes falsos negativos



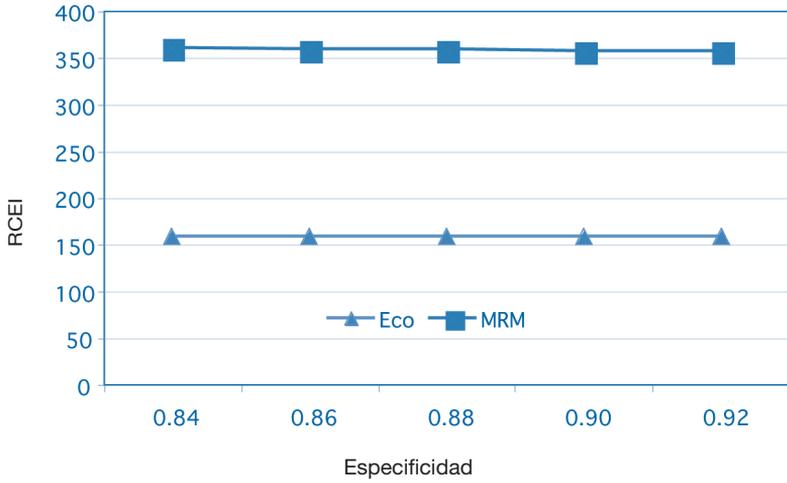
En cuanto a la sensibilidad de la MRM el efecto sobre el RCEI de la estrategia MRM respecto MRX (nada), observándose una importante disminución de éste a medida que aumenta la sensibilidad de la prueba (Figura 7)

Figura 7. AS RCEI-sensibilidad de MRM



Finalmente, el AS sobre la especificidad de la MRM muestra un reducido impacto sobre el RCEI (Figura 8) de las diferentes alternativas.

Figura 8. AS coste efectividad-especificidad de MRM



Discusión

La efectividad y la seguridad de la RM dependen de la indicación a la que nos refiramos. No obstante, la evidencia científica disponible en el momento actual apunta en el sentido de que la RM es efectiva y segura para la mayoría de las indicaciones que hemos revisado. Aunque los estudios secundarios presentan numerosas deficiencias metodológicas que obligan a ser prudentes a la hora de extraer conclusiones, cuando se revisan trabajos que no poseen estas deficiencias las conclusiones suelen ser similares. Por ello, las decisiones que se tomen en cuanto a la introducción o difusión de esta tecnología sanitaria, se verán muy influenciadas por otros factores ajenos a la evidencia sobre su efectividad y seguridad, tales como el impacto organizativo, el coste económico o la aceptabilidad de las pacientes. Ahora bien, son precisamente estos factores los aspectos que se han estudiado en menor medida, por lo que serán líneas de investigación futuras importantes.

A partir de la evidencia que hemos revisado podemos decir que la RM podría ser una alternativa válida para un programa de screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama, con una sensibilidad y especificidad aceptables. No obstante, existen dudas acerca de los posibles problemas de seguridad.

La RM no debería utilizarse de forma rutinaria con la finalidad de descartar cáncer de mama tras haber detectado previamente una lesión sospechosa, ni para evitar una biopsia. Además, existen algunos riesgos inherentes a esta prueba, como por ejemplo estimulación nerviosa periférica y quemaduras inducidas por radiofrecuencia y algunos aspectos relativos a la seguridad de la RM aún por aclarar a más largo plazo, como por ejemplo, la seguridad de los campos magnéticos estáticos y de las radiaciones producidas por radiofrecuencia.

La RM es útil para identificar tumores ocultos, con un resultado negativo en la mamografía y que se revelan únicamente por la presencia de una adenopatía axilar indicativa de adenocarcinoma. El número de biopsias innecesarias a que da lugar la utilización de la RM en esta indicación es relativamente pequeño.

La RM mejora la detección de la enfermedad multifocal si se añade la RM a la batería de pruebas diagnósticas para realizar el estadiaje del cáncer de mama en estadios I y II. No obstante, no existe evidencia de que esta identificación más temprana mejore el pronóstico de las mujeres ni los resultados en salud de las mismas. Además, es importante confirmar la malignidad de las lesiones mediante la biopsia para evitar el riesgo de mastectomías innecesarias.

La aparición temprana del tumor en la RM no es un buen indicador de la respuesta final del mismo a la quimioterapia neoadyuvante.

No existe evidencia acerca de si la RM puede utilizarse de forma complementaria a la mamografía cuando la sensibilidad de esta se ve limitada por las características de la mama. Además, es posible que el riesgo de realizar una biopsia innecesaria sea demasiado alto.

Estos resultados proceden en general de estudios de calidad baja, con algunas excepciones en que la calidad de los mismos es moderada o alta. Esto quiere decir que, a priori, la probabilidad de que los resultados que presentamos se vean afectados por sesgos es alta.

Las principales fortalezas de los estudios secundarios en cuanto a su calidad metodológica tienen que ver con:

- Se identifica la institución que patrocina el informe y a los autores del mismo.
- Se facilita la comprensión del informe a los políticos, los administradores sanitarios y otros destinatarios no especializados en la materia mediante resúmenes en lenguaje asequible a éstos.
- Las fuentes de información revisadas han sido extensas.
- Las búsquedas llevadas a cabo han sido rigurosas, al igual que el modo en que se presentan los resultados.

Estas fortalezas nos indican que podemos confiar en que los resultados de los estudios secundarios reflejan la evidencia científica disponible en el momento en que se hicieron los trabajos en cuestión, y que la interpretación que se realizó de los mismos en las conclusiones fue adecuada.

Ahora bien, existen algunas debilidades en estos estudios secundarios. Las más importantes tienen que ver con la falta de información acerca de los criterios de selección de los estudios y el procedimiento de extracción y valoración de la información. No obstante, se trata de estudios muy orientados a su uso práctico por parte de los decisores, por lo que los aspectos de explicación de la metodología empleada se han cuidado en menor medida que los aspectos más valorados y más fácilmente comprensibles por los destinatarios de los informes. Por ello, es posible que estas limitaciones consistan únicamente en la falta de información sobre los aspectos señalados, y no en que no se hayan tratado sin rigor estos aspectos.

Así, si damos por buena esta interpretación, debemos entender que los resultados y las conclusiones de los informes son válidas en la medida en que son válidos los resultados de los estudios incluidos en dichos informes. Por ello, debemos señalar que en éstos una fortaleza común era el que casi todos utilizan como prueba estándar la histopatología, y muchos de ellos ofrecen también información sobre otras pruebas consideradas

convencionales para el diagnóstico del cáncer de mama, como la mamografía y la ecografía.

En la misma línea, debemos llamar la atención sobre los problemas metodológicos comunes:

- La mayor parte de los diseños de investigación son retrospectivos.
- En muchos de los trabajos no se comunica si había cegamiento a los datos clínicos de las pacientes y a los resultados de las otras pruebas.
- La posibilidad en muchos de los estudios de existencia de sesgo de espectro.
- Los tamaños muestrales son pequeños.
- En algunos informes se incluyen estudios que proceden de la misma institución, por lo que es probable que haya solapamiento de pacientes.
- El posible sesgo de verificación parcial era difícil de evaluar en muchos estudios.

Por tanto, ante la pregunta de si los resultados que hemos encontrado reflejan los objetivos buscados, debemos decir que estos podrían verse afectados por los sesgos que acabamos de describir. Resumiendo, algunos de los problemas que podrían estar teniendo lugar son la sobreestimación de la utilidad de la prueba y la falta de aplicabilidad de la misma en contextos diferentes.

Para intentar evitar las debilidades encontradas, se completó la búsqueda y se seleccionaron estudios primarios que contaran con tamaños muestrales más grandes y en los que la recogida de los datos se hubiera realizado de forma prospectiva.

Los resultados de estos estudios confirmaban los resultados de los estudios secundarios.

Por otro lado, la utilización de la RM para las diversas indicaciones que hemos tenido en cuenta aquí puede verse afectada por otros factores. Lo más destacable es que podría ser necesario un equipo que adquiera imágenes completas de 3 dimensiones, de ambas mamas, ya se trate de imágenes coronales o axiales, con resolución media (una matriz de adquisición de 256x256), con una resolución temporal de al menos 2 minutos y con una fuerza de 1-1,5 Teslas.

En cuanto a los aspectos económicos, hemos encontrado estudios en que se señala el elevado coste de la RM para el screening en mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama. También se ha encontrado un estudio de coste efectividad en que se concluye que para realizar el diagnóstico de cáncer de mama en mujeres en que mediante los signos y síntomas se

sospecha un tumor, el coste más elevado corresponde a la biopsia excisional, seguido de la RM y la biopsia con aguja. No obstante, falta información sobre el coste de la RM para las indicaciones estudiadas en el contexto del sistema sanitario español.

Para ello se planteó el estudio de coste-efectividad. En el caso analizado de pruebas diagnósticas para identificación de cáncer de mama en pacientes con sospecha mamográfica de enfermedad, pero confusa debido a la densidad del tejido mamario, la estrategia de menor coste es la realización de mamografía sin test confirmatorio previo a la biopsia, pero también es la estrategia de menor efectividad, no existiendo por tanto relación de dominancia entre alternativas.

En estos casos de no dominancia, es necesario establecer un criterio de decisión sobre la disponibilidad a pagar por unidad de efecto adicional, normalmente asociado a preferencias sociales o limitaciones presupuestarias.

En el caso de España, una revisión de la literatura identificó que la mayoría de análisis sitúan este umbral para el RCEI en 30.000€ por AVG adicional⁸, valor muy por encima de los resultados obtenidos en este análisis.

El AS realizado respalda la robustez de los resultados, observarse cambios en los valores de RCEI de las alternativas realizar ecografía o MR; respecto de no hacer nada, especialmente destacados en el caso de la sensibilidad de MRM, lo que indica la importancia de la sensibilidad de la prueba en su coste-efectividad.

Por último, la efectividad de la RM puede verse afectada por diversos factores que pueden disminuir la aceptabilidad de la prueba para los pacientes: el ruido, la necesidad de administrar un contraste, el confinamiento en un espacio reducido, la sensación de claustrofobia, la necesidad de permanecer quieta y la compresión de los pechos. Sería, por ello, interesante, investigar qué estrategias son más adecuadas para mejorar el rendimiento de la RM en las condiciones reales de aplicación.

Sería interesante comparar los resultados encontrados con este trabajo con los de otros estudios similares. Sin embargo, los estudios que revisan la evidencia disponible sobre las indicaciones aquí revisadas ya se han seleccionado, de manera que no nos sirven para este fin. Sería, por ello, necesario comparar con los resultados de estudios individuales que investigasen específicamente cada una de las indicaciones aquí recogidas, lo cual se escapa de la finalidad de esta revisión.

Por otro lado, una de las principales aportaciones de la MRM al diagnóstico del cáncer de mama en pacientes con alta densidad mamaria es la no realización de biopsias innecesarias a pacientes que realmente no tienen cáncer. La realización de estas biopsias innecesarias no tiene impacto en

términos de AVG, sino que sus efectos son subjetivos, y se pueden asociar a la morbilidad generada al ser invasivo y, quizás más importante, a la ansiedad de la paciente hasta el diagnóstico. Estos efectos no se reflejan en los AVG, sino que su consideración requeriría el ajuste de esta medida por calidad de vida (años de vida ajustados por calidad o AVACs). La consecuencia es que la medida de efectividad en AVG infravalora estos efectos subjetivos aportados por la MRM.

Para terminar, los resultados de este trabajo nos conducen a afirmar que existe evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de la RM para el diagnóstico de cáncer de mama en diversas indicaciones. En la mayoría de los casos esta tecnología sanitaria parece ser suficientemente efectiva y segura frente a las alternativas disponibles, aunque en algún caso concreto la evidencia apunta a la deficiente efectividad y seguridad, o bien a la falta de evidencia. Además, las lagunas de conocimiento más importantes están identificadas. En particular, como ya queda dicho, sería de especial importancia investigar el impacto de la introducción y difusión de estas tecnologías en el sistema sanitario español y en sus centros sanitarios concretos.

Este impacto debería ser entendido como efectos económicos y sobre las organizaciones. Además, debería investigarse cómo mejorar la aceptabilidad de las pacientes.

Conclusiones

- La RM no debería utilizarse como método de *screening* en población general. En mujeres con predisposición genética al cáncer de mama, sí tiene utilidad, siendo la sensibilidad de la RM superior a la de la mamografía, los ultrasonidos y la exploración clínica. En cuanto a la especificidad, esta es similar o algo inferior para la RM. La seguridad puede verse afectada fundamentalmente por los resultados falsos positivos y falsos negativos. Los falsos positivos pueden dar lugar a biopsias e intervenciones quirúrgicas innecesarias. Los falsos negativos pueden proporcionar una falsa sensación de seguridad que puede empeorar el pronóstico de la paciente al relajar esta su vigilancia. Otro problema de seguridad puede tener lugar cuando el resultado de la RM no sea concluyente, de manera que sea necesario repetir la prueba, dando lugar a estrés y ansiedad innecesarias. No obstante, no existe evidencia suficiente para determinar si los valores de estos parámetros son mayores para la RM o para las pruebas alternativas.
- El valor predictivo negativo es demasiado bajo para utilizar la RM de forma rutinaria con la finalidad de descartar cáncer de mama tras haber detectado previamente una lesión sospechosa. Si se utiliza la RM para intentar evitar la realización de una biopsia, el daño potencial de que pase desapercibido un tumor o se diagnostique demasiado tarde es preocupante. Por ello, el balance entre el beneficio de evitar una biopsia y el riesgo de obtener un resultado falso negativo no justifica el empleo de la RM en esta indicación. Existen algunos riesgos inherentes a la RM en esta indicación: disfunción de marcapasos, dislocamiento de implantes metálicos, estimulación nerviosa periférica, ruido y quemaduras inducidas por radiofrecuencia (AHQR). Además, existen algunos aspectos relativos a la seguridad de la RM aún por aclarar a más largo plazo, como por ejemplo, la seguridad de los campos magnéticos estáticos y de las radiaciones producidas por radiofrecuencia.
- La RM es útil para identificar tumores ocultos, con un resultado negativo en la mamografía y que se revelan únicamente por la presencia de una adenopatía axilar indicativa de adenocarcinoma. El número de biopsias innecesarias a que da lugar la utilización de la RM en esta indicación es relativamente pequeño.

- La RM mejora la detección de la enfermedad multifocal si se añade la RM a la batería de pruebas diagnósticas para realizar el estadiaje del cáncer de mama en estadios I y II. Si no se realiza esta biopsia, puede que se realice una mastectomía a mujeres que no se beneficiarán de ella, ya que no existe enfermedad multicéntrica.
- A pesar de que es posible que añadir la RM a las pruebas habituales para realizar el estadiaje preoperatorio del cáncer de mama mejore la identificación de mujeres con enfermedad multifocal, no existe evidencia de que la RM mejore el pronóstico de estas mujeres. Falta evidencia para conocer si pueden mejorarse los resultados en salud cambiando el tratamiento conservador por la mastectomía cuando el resultado de la RM ha sido positivo para la enfermedad multifocal.
- La RM puede valorar antes de la operación el tamaño del tumor residual tras la quimioterapia neoadyuvante de forma más precisa que las pruebas convencionales. No obstante, debemos tener en cuenta que en el momento actual la aparición temprana del tumor en la RM no es un buen indicador de la respuesta final del mismo a la quimioterapia.
- Los estudios seleccionados no permiten extraer conclusiones válidas sobre el punto siguiente: la RM puede utilizarse de forma complementaria a la mamografía cuando la sensibilidad de esta se ve limitada por las características de la mama: mama densa, cicatrices postquirúrgicas o radioterapia. Sí parece que en pacientes que han recibido una prótesis de mama tras ser tratadas por cáncer de mama, la RM puede ofrecer la misma sensibilidad y una especificidad similar o mayor que la mamografía y otras pruebas convencionales. Por otro lado, la baja especificidad y el bajo valor predictivo positivo hacen que el riesgo de realizar una biopsia innecesaria sea demasiado alto.
- Sería necesario un equipo que pueda adquirir imágenes completas de 3 dimensiones, de ambas mamas, ya se trate de imágenes coronales o axiales, con resolución media (una matriz de adquisición de 256x256) y con una resolución temporal de al menos 2 minutos. Por otra parte, una alta resolución temporal ponderada en T2 es útil para ayudar a distinguir la morfología y facilitar la interpretación de las imágenes. Como el tiempo de adquisición de imágenes no es crucial para esto, la mayoría de los equipos de RM podrían servir.

- La RM de mama puede realizarse adecuadamente con una fuerza de 1-1,5 Teslas. Campos de fuerza menores no han demostrado su utilidad, pero presentan la ventaja de que la mayor parte de los equipos son abiertos, permitiendo la realización de procedimientos invasivos como las biopsias.
- En el mercado existen algunos coils que se consideran actualmente fundamentales para realizar adecuadamente los estudios de RM de la mama, debido a que facilitan la compresión e inmovilización de la mama.
- Los diferentes agentes de contraste comercializados actualmente son similares en cuanto a efectividad y seguridad (basados en quelatos de gadolinio).
- Usando los contrastes habituales de gadolinio no existen diferencias según la dosis (si esta es entre 0,1 y 0,2 mmol/Kg).
- Es frecuente encontrar diferencias a nivel local en las técnicas empleadas, y estas pueden afectar a la calidad de las imágenes y la efectividad de la técnica.
- La supresión grasa es particularmente importante en la RM de mama, porque el realce de contraste y los tejidos grasos pueden ofrecer la misma imagen, facilitando la confusión del tejido tumoral y el grasa. La señal grasa puede suprimirse con una simple suspensión de imagen, o con una secuencia de pulso supresora de lípidos.
- La intensidad del realce dependerá del momento del ciclo menstrual. Es recomendable realizar la RM durante la segunda semana del ciclo menstrual, cuando los cambios proliferativos están en su nivel más bajo.
- La capacidad profesional del operador y del analista es muy importante para el resultado final, ya que debe saber identificar las características de la curva de realce de contraste y estar familiarizado con la batería de imágenes que se llevarán a cabo.
- El análisis automático de las imágenes podría ahorrar tiempo al radiólogo, reducir la subjetividad y disminuir la variabilidad inter e intraobservador.

- Los tests diarios que algunos fabricantes suministran no son suficiente. Por tanto, un programa de acreditación puede ayudar a conseguir una buena calidad de las imágenes.
- Existen estudios económicos que indican que utilizar la RM para el screening en mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama tiene un coste elevado.
- Según los datos de un estudio de coste efectividad, mediante la biopsia excisional se obtiene el mayor número de años de vida ajustados por calidad, seguida de la RM y la biopsia con aguja. En cuanto al coste de estas 3 pruebas, el coste más elevado corresponde a la biopsia excisional, seguido de la RM y la biopsia con aguja.
- Algunos factores que pueden afectar a la aceptabilidad de la paciente son: el ruido, la necesidad de administrar un contraste, el confinamiento en un espacio reducido, la sensación de claustrofobia, la necesidad de permanecer quieta y la compresión de los pechos.

Referencias

1. Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). La situación del cáncer en España. [Documento en Internet]. Madrid: MSC, 2005 [Consultado 28-03-2007]. URL: <http://www.msc.es>
2. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Servicio de Epidemiología del Cáncer. Mortalidad por cáncer en España. [Documento en Internet]. Madrid: CNE, 2005 [Consultado 28-03-2007]. URL: <http://www.cne.isciii.es>
3. Lombardía J, Rodríguez I, Carreira MC, editores. La mama paso a paso: guía práctica de patología mamaria. Madrid: Ediciones Ergon, S. A.; 2002.
4. American Cancer Society (ACS). Detailed Guide: Breast Cancer What Are the Key Statistics for Breast Cancer? [Disponible en Internet]. Atlanta: ASC, 2006. [Consultado 28-03-2007]. URL: <http://www.cancer.org>
5. Heywang-Kobrunner S, Dershaw D, Scheer I. Diagnostic Breast Imaging. Thieme Publishing Group. New York 2001, 2nd edition.
6. Servicio Andaluz de Salud. Casos en imagen PDPCM. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Sevilla 2005.
7. Iribar de Marcos M, Herruzo Nalda A. Documento de expertos sobre el valor de la RM en el diagnóstico de la patología mamaria. Madrid 1998. Editorial Doyma.
8. Adelaide Health Technology Assessment. National Horizon Scanning Unit. MRI Screening for Breast Cancer in Genetically High-Risk Women. Commonwealth of Australia, 2005.
9. Bruening W, Launders J, Pinkney N, Kostinsky H, Schoelles K, Turkelson C. Effectiveness of Noninvasive Diagnostic Tests for Breast Abnormalities. Comparative Effectiveness Review No. 2. (Prepared by ECRI Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0019.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. February 2006. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
10. Institute for Clinical Systems Improvement. Magnetic Resonance Imaging (MRI) for the Detection of Breast Abnormalities. ICSI, 2003.
11. Technology Evaluation Center. Breast MRI for Detection or Diagnosis of Primary or Recurrent Breast Cancer. Blue Cross and Blue Shield Association, 2004.

12. Technology Evaluation Center. Breast MRI for Management of Patients with Locally Advanced Breast Cancer Who Are Being Referred for Neoadjuvant Chemotherapy. Blue Cross and Blue Shield Association, 2004.
13. Technology Evaluation Center. Magnetic Resonance Imaging of the Breast for Preoperative Evaluation in Patients with Localized Breast Cancer. Blue Cross and Blue Shield Association, 2004.
14. The American College of Radiology. ACR Practice Guideline for the Performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast. ACR, 2006.
15. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, Kuhn W, Schild HH. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Journal of clinical oncology* 2005; 23:8469-8476.
16. Warren RML, Thompson D, Pointon LJ, Hoff R, Gilbert FJ, Padhani AR, Easton DF, Lakhani, Leach MO. Evaluation of a Prospective Scoring System Designed for a Multicenter Breast MR Imaging Screening Study. *Radiology* 2006; 239 (3): 677-685.
17. Kneeshawa PJ, Lowry M, Manton D, Hubbard A, Drew PJ, Turnbull LW. Differentiation of benign from malignant breast disease associated with screening detected microcalcifications using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *The Breast* 2006; 15: 29-38.
18. Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM, Daniel BL, Ikeda DM, Stockdale FE, Garber AM. Cost-effectiveness of Screening BRCA1/2 Mutation Carriers With Breast Magnetic Resonance Imaging. *JAMA* 2006; 295: 2374-2384.
19. Hrungr MJ, Langlotz CP, Orel SG, Fox KR, Schnall MD, Schwartz JS. Cost-effectiveness of MR Imaging and Core-Needle Biopsy in the Preoperative Work-Up of Suspicious Breast Lesions. *Radiology* 1999; 213: 39-49.

Anexo I

Screening en mujeres con predisposición genética al cáncer de mama

- Irwig L, Houssami N, van Vliet C. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *British Journal of Cancer* 2004; 90: 2118 – 2122.

De los 4 estudios incluidos en la revisión sobre RM, 2 ya estaban incluidos en otras revisiones seleccionadas.

Evaluación del resultado de la quimioterapia neoadyuvante

- Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* (2004) 14:1371–1379.

Estudio no valorable porque no ofrece datos de sensibilidad y especificidad.

- Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, Lind MJ, Lowry M, Maraveyas A, Pickles MD, Tozer DJ, Turnbull LW. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. *British Journal of Cancer* (2006) 94, 427 – 435.

No se puede valorar porque no ofrece datos de los que obtener la sensibilidad y especificidad.

- Pickles MD, Pickles M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* (2005) 91: 1–10.

No se puede valorar porque no ofrece datos de los que obtener la sensibilidad y especificidad.

Evaluación preoperatoria de la mama para determinar el estadio y la extensión del cáncer

- Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S et al. MRI detection of distinct incidental cancer in women with primary breast cancer studied in IBMC 6883. *Journal of Surgical Oncology* 2005, 92(1):32-38.

No se puede calcular la sensibilidad ni la especificidad.

- Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, Tjalma WA, Weyler J. Enhancing area surrounding breast carcinoma on MR mammography: comparison with pathological examination. *Eur Radiol* (2004) 14:1363–1370.

No se puede calcular la sensibilidad ni la especificidad.

Diagnóstico de un cáncer de mama oculto que debuta con una adenopatía axilar

- Stadnik TW, Everaert H, Makkat S, Sacre R, Lamote J, Bourgain C. Magnetic resonance (MR) imaging after ultra-small super paramagnetic iron oxide (USPIO) injection and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDGPET) for preoperative axillary lymph node staging in patients with breast cancer were evaluated using histopathologic findings as the reference standard. *Eur Radiol* (2006) 16: 2153–2160.

El número de pacientes seleccionadas era demasiado pequeño.

Varias indicaciones

- AETNA. Clinical Policy Bulletin: Breast MRI. AETNA, 2006.

Al no existir una descripción de la metodología de la revisión, la hemos clasificado como una revisión narrativa.

- Shah SK, Shah SK, Greatrex KV. Current Role of Magnetic Resonance Imaging in Breast Imaging: A Primer for the Primary Care Physician. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:478 –90.

Se clasificó como una revisión narrativa.

- Orel SG, Schnall MD. MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of Breast Cancer. *Radiology* 2001; 220:13–30.

Se clasificó como una revisión narrativa.

- Newstead GM. MR Imaging in the Management of Patients with Breast Cancer. *Semin Ultrasound CT MRI* 27:320-332.

Se clasificó como una revisión narrativa.

Anexo II Estrategias de búsqueda en Medline y Embase

Búsqueda en Medline

- #1 6053 “Magnetic-Resonance-Angiography”/ all subheadings
- #2 85995 “Magnetic-Resonance-Imaging”/ all subheadings
- #3 368 (“cerebral blood volume” or “cerebral blood flow” or “mean transit time”) near3 (measurement? in ti,ab)
- #4 113 “perfusion magnetic resonance” in ti
- #5 7601 (rCBV or rCBF or MTT or “MR perfusion”) in ti,ab
- #6 20202 explode “Brain-Neoplasms”/ blood, blood-supply, cerebrospinal-fluid, complications, diagnosis, drug-therapy, metabolism, pathology, physiopathology, radionuclide-imaging, radiotherapy, surgery, therapy, ultrastructure
- #7 11356 explode “Glioma”/ blood, blood-supply, cerebrospinal-fluid, complications, diagnosis, drug-therapy, metabolism, pathology, physiopathology, radionuclide-imaging, radiotherapy, surgery, therapy, ultrastructure
- #8 23623 #6 or #7
- #9 3969 brain with ((cancer or tumor? or tumour? or neoplas* or metasta* or lymphoma*) in ti)
- #10 7733 (glioma? or glioblastoma? or meningioma?) in ti
- #11 57538 ((#1 or #2) in mjme) or #3 or #4 or #5 or ((perfusion or dynamic) in ti) or ((ASL or DSC or arterial? spin) in ti,ab)
- #12 21683 ((#6 or #7) in mjme) or (#9 or #10)
- #13 1528 #11 and #12
- #14 76 likel?hood near1 (ratio in TI)
- #15 139889 explode “Sensitivity-and-Specificity”/ all subheadings
- #16 139947 #14 or #15
- #17 216 #13 and #16
- #18 707560 (tg=animals) not (tg=humans)
- #19 208 #17 not #18

Búsqueda en Embase

- #1. glioma:ti AND grading:ti AND sensitivity:ti AND [2 1 09 Feb 2007
000-2007]/py
- #2. 'brain tumor'/exp
- #3. 'central nervous system tumor'/exp
- #4. #2 OR #3
- #5. 'perfusion weighted imaging'/exp
- #6. #4 AND #5
- #7. brain:ti AND (cancer:ti OR tumour*: ti OR neoplas*:ti
OR metasta*: ti OR lymphoma:ti)
- #8. (brain:ti AND (cancer:ti OR tumour*: ti OR neoplas*:ti
OR metasta*: ti OR lymphoma:ti)) OR glioma*:ti
- #9. rcbv:ti OR (mr: ti AND perfusion:ti) OR perfusion:ti
OR dynamic:ti
- #10. #8 AND #9 1
- #11. #6 OR #10

Anexo III Tabla con niveles de calidad de los estudios

Niveles de calidad de los estudios.			
Estudios de calidad alta	Estudios de calidad moderada	Estudios de calidad baja	Opiniones de expertos
Revisiones sistemáticas (con homogeneidad ¹) de estudios de alta calidad según esta clasificación.	Revisiones sistemáticas en que todos los estudios incluidos son de calidad baja según esta clasificación.	Revisiones sistemáticas en que todos los estudios incluidos son de calidad baja según esta clasificación.	Opiniones basadas en la fisiopatología de la enfermedad.
Metanálisis de alta calidad.	Estudios de cohortes exploratorios comparando con pruebas diagnósticas de referencia apropiadas.	Series de casos.	Opiniones basadas en investigación básica.
Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.	Reglas de decisión clínica aplicadas en centros diferentes de aquellos en los que ha sido validada.	Estudios descriptivos no experimentales.	Opiniones basadas en asunciones básicas.
Ensayos clínicos controlados y aleatorizados.	Algoritmos de decisión clínica validados únicamente a partir de información recogida previamente en bases de datos.	Estudios de correlación.	Recomendaciones basadas únicamente en la experiencia clínica de líderes de opinión.
Estudios de cohortes para validar pruebas diagnósticas comparando con una prueba diagnóstica de referencia apropiada.	Algoritmos de decisión clínica validados únicamente en un subgrupo de la población estudiada.	Estudios de comparación no experimentales.	Recomendaciones basadas únicamente en la experiencia de los integrantes de comités de expertos.

Niveles de calidad de los estudios. (Cont.)

Estudios de calidad alta	Estudios de calidad moderada	Estudios de calidad baja	Opiniones de expertos
Algoritmos de decisión clínica validados dentro de uno o de varios centros sanitarios.	Revisiones sistemáticas (con homogeneidad) de los estudios anteriores.	Estudios en que los pacientes no han sido seleccionados de manera consecutiva	
SpPin2 o SnSout3 absolutos.	Estudios controlados no aleatorizados.	Estudios en que el gold estándar no se ha aplicado a todos los pacientes.	
	Estudios cuasiexperimentales.	Estudios en que no se realiza la comparación con el gold estándar, o bien en que la prueba de referencia es deficiente.	
	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles.	Estudios de casos y controles	
	Estudios de cohortes o de casos y controles con un riesgo de sesgos bajo o moderado.		

^{1,2} Un SpPin absoluto es un hallazgo diagnóstico cuya especificidad es tan alta que un resultado positivo obliga a confirmar el diagnóstico. Un SnNout absoluto es un hallazgo diagnóstico cuya sensibilidad es tan alta que un resultado negativo obliga a descartar el diagnóstico.

³ Por homogeneidad se entiende una revisión sistemática que está libre de variaciones importantes en la dirección y el grado de los resultados entre los estudios individuales.



9 788496 990265

Precio: 6 €



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

www.msc.es