

Eficacia y seguridad del equipo de mamografía por emisión de positrones comparado con la resonancia magnética en cáncer de mama

Efficacy and safety of positron emission mammography equipment compared to MRI in breast cancer

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Dirección General
de Infraestructuras Sanitarias
SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD

Eficacia y seguridad del equipo de mamografía por emisión de positrones comparado con la resonancia magnética en cáncer de mama

Efficacy and safety of positron
emission mammography
equipment compared to MRI in
breast cancer

Eficacia y seguridad del equipo de Mamografía por Emisión de Positrones comparado con la Resonancia Magnética en cáncer de mama. Efficacy and safety of Positron Emission Mammography equipment compared to MRI in breast cancer. Armando José Campos Saudín, María José Tabuenca Mateo. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2016.

1 Archivo PDF- (Informes, Estudios e investigación).

1. Mamografía por emisión de positrones (PEM). 2. Prueba diagnóstica. 3. Revisión sistemática. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NIPO: 680-18-035-X

Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado

Autores: Armando José Campos Saudín, María José Tabuenca Mateo

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. (Brezmes A, López M, Mendieta JM)

Apoyo y gestión documental: Reillo O, Redondo JC

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016).

Para citar este informe: Campos Saudín A. J., Tabuenca Mateo M. J. Eficacia y seguridad del equipo de Mamografía por Emisión de Positrones comparado con la Resonancia Magnética en cáncer de mama. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 2016.

Todos los profesionales que han participado en este proyecto de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada

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

Fecha de edición: diciembre 2018

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. de Investigación, Formación e Infraestructuras Sanitarias.

NIPO: 680-18-035-X

Contacto: sgtis@salud.madrid.org

Maquetación: Estudios Gráficos Europeos S.A.



Eficacia y seguridad del equipo de mamografía por emisión de positrones comparado con la resonancia magnética en cáncer de mama

Efficacy and safety of positron emission mammography equipment compared to MRI in breast cancer



Declaración 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

Lista de abreviaturas y acrónimos

AUC: área bajo la curva
BAG: biopsia por aguja gruesa
BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela
CI 95%: intervalo de confianza al 95%
E: especificidad
ECA: ensayo clínico aleatorizado
18F-FDG o FDG: 2-[18F]-fluor-2-desoxi-D-glucosa
FN: falsos negativos
FP: falsos positivos
I2: heterogeneidad
MAMMIPET: mamografía con imagen molecular
PAAF: punción aspiración por aguja fina
PEM: mamografía por emisión de positrones
PET: tomografía por emisión de positrones
PET-DM: tomografía por emisión de positrones dedicada a la mama
RM o MRI: resonancia magnética
RVN: razón de verosimilitud negativa
RVP: razón de verosimilitud positiva
S: sensibilidad
SUV: valor de captación estándar
TAC o CT: tomografía computarizada
VPN: valor predictivo negativo
VPP: valor predictivo positivo

Índice

Abreviaturas y acrónimos	5
Resumen	9
Summary	11
Justificación	13
Introducción	15
Descripción de la enfermedad	15
Estrategia diagnóstica.....	16
Descripción de la tecnología.....	17
Dispositivos PET en el cáncer de mama	17
Dispositivos PEM o PET-DM	19
Situación de comercialización de la PET-DM en Europa y España	20
Objetivos	21
Objetivo general	21
Objetivos específicos.....	21
Métodos	23
Búsqueda bibliográfica	23
Selección de estudios	24
Criterios de inclusión.....	24
Criterios de exclusión.....	26
Valoración de la calidad de la evidencia ..	26
Síntesis de la evidencia	26
Resultados	27
Descripción de la evidencia disponible.....	27
Resultados de la búsqueda	27
Calidad de los estudios seleccionados	30
Eficacia diagnóstica y seguridad de la tecnología	31

Discusión	33
Conclusiones	35
Referencias bibliográficas	37
Anexos	41
Anexo 1. QUADAS-2	41
Anexo 2. Tablas de evidencia	44
Anexo 3. Artículos excluidos.....	48

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres a nivel mundial y una de las principales causas de muerte en mujeres con aproximadamente 1,38 millones de nuevos casos y 458.000 muertes cada año¹. En Europa es el primer cáncer en las mujeres, tanto en incidencia como en mortalidad, con unas tasas estimadas, estandarizadas según la población de la Unión Europea en 2012 (UE-27), de 109 y 22 por cada 100.000 mujeres respectivamente². En España, se estiman unas tasas de incidencia y mortalidad inferiores a la media de la UE-27, con tasas ajustadas según la población europea de 85 casos nuevos y alrededor de 17 muertes por cada 100.000 mujeres y año. Para su detección se cuenta, entre otras pruebas diagnósticas, con una relativamente reciente técnica, la PEM o PET dedicada a la mama (PET-DM) que podría mejorar la sensibilidad disminuyendo el número de falsos negativos (FN) con respecto a la resonancia magnética en el diagnóstico del cáncer de mama.

Objetivo: Evaluar la eficacia diagnóstica y seguridad de la PET-DM comparados con la resonancia magnética (RM) en la detección de cáncer de mama, en diversas situaciones: el diagnóstico de tumor primario, la sospecha de recidiva y la evaluación de la respuesta locoregional del tratamiento, principalmente quimioterápico, tanto en situación de neoadyuvancia como de adyuvancia.

Método: Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los estudios científicos que evalúan la eficacia diagnóstica del uso de la PET-DM en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo entre otros índices. Se llevó a cabo una búsqueda de guías clínicas, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación en diferentes bases de datos (Embase, Medline, Cochrane Database, HTA Database, National Guideline Clearinghouse), en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y en páginas web de ensayos clínicos. También se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias de los estudios encontrados. Se ha llevado a cabo una lectura crítica de la literatura seleccionada de acuerdo a criterios de inclusión/exclusión establecidos previamente y una extracción de los datos más importantes, así como una síntesis de la evidencia. Los estudios seleccionados incluyen el período de inicio abierto hasta octubre de 2016.

Resultados: La búsqueda identificó un total de 285 artículos, de los cuales se seleccionaron 4 artículos científicos que evaluaron la eficacia diagnóstica de

la PET-DM comparada con la RM en el cáncer de mama. Un primer estudio (Berg, 2012) comparó el desempeño de la PET-DM y la resonancia magnética (RM) en la evaluación de la mama contralateral en 367 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama, obteniéndose valores de sensibilidad mayores en la RM (93% vs 20%) pero con mayor especificidad para la PET-DM (95,2% vs 89,5%). Un segundo estudio (Berg, 2011) tuvo como objetivo determinar el desempeño de la PET-DM comparado con la RM incluyendo su efecto en el manejo quirúrgico de 388 mujeres con cáncer de mama ipsilateral, obteniendo mayor sensibilidad para la RM (60% vs 51%) y mayor especificidad para la PET-DM (91,2% vs 86,3%). El estudio de Moon en 2013 muestra igual capacidad de la PET-DM y la RM en la estadificación inicial pre-quirúrgica de 40 pacientes con cáncer de mama. Finalmente, el estudio de Schilling de 2011 incluyó 182 pacientes con cáncer de mama en diferentes estadios, presentando sensibilidad comparada en cáncer invasivo (RM 95% vs PEM 93%), carcinoma in situ (RM 83% vs PEM 90%), lesión de alto riesgo (RM 50% vs PET-DM 50%) y relación lesión maligna/biopsia en sensibilidad (RM 98% vs PET-DM 85%), presentado además valores de especificidad (RM 48% vs PET-DM 74%), exactitud (RM 78% vs PET-DM 81%), VPP (RM 74% vs PET-DM 83%) y VPN (RM 93% vs PET-DM 77%).

Conclusiones: Los artículos científicos que evalúan la precisión diagnóstica de la PET-DM con 18F-FDG en cáncer de mama comparada con la RM ponen de manifiesto un similar rendimiento diagnóstico, aunque la RM muestra valores más altos de sensibilidad y la PET-DM valores más altos de especificidad en dichos estudios; las diferencias son pequeñas y no llegan a ser estadísticamente significativas en todos los casos. No se encontraron estudios de comparación directa de costes entre la PET-DM y la RM. De igual forma, en nuestra búsqueda bibliográfica no se encontraron estudios de seguridad comparada entre la PET-DM y la RM.

Summary

Introduction : Breast cancer is the most common neoplasm in women worldwide and one of the leading causes of death in women with approximately 1.38 million new cases and 458,000 deaths each year [1]. In Europe, it is the first cancer in women, both in incidence and mortality, with estimated rates, standardized by EU population in 2012 (EU-27), 109 and 22 per 100,000 women respectively [2]. In Spain, incidence and mortality rates are estimated to be below the EU-27 average, with rates adjusted for the European population of 85 new cases and about 17 deaths per 100,000 women per year. A relatively recent technique, positron emission mammography or breast-dedicated positron emission tomography (PET-DM), which could improve sensitivity by decreasing the number of False Negatives (FN) compared to magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of breast cancer, is available for its detection, among other diagnostic tests.

Objective: To evaluate the diagnostic efficacy and safety of PET-DM compared to magnetic resonance imaging (MRI) in detection of breast cancer for diagnosis of primary tumor, suspicion of recurrence and the evaluation of the locoregional response of the treatment, mainly chemotherapeutic, both in neoadjuvant and adjuvant situations.

Methodology: A systematic review of the available literature was performed. Comprehensive electronic search strategy was developed to find health technology assessment reports, systematic reviews and clinical guides in a range of databases (Embase, Medline, Cochrane Database, HTA Database, National Guideline Clearinghouse), in the web pages of health technology assessment agencies and clinical trials webs. It was also made a manual search from the references of the studies included. It has been carried out a critical appraisal of all selected literature and an extraction of the relevant data as well as a synthesis of the evidence. The studies include the period up October/2016.

Results: After performing the mentioned bibliographic searches, a total of 285 articles were identified, of which we selected 4 scientific articles that evaluated the diagnostic efficacy of PET-DM compared to MRI in breast cancer. A first study (Berg, 2012) compared the performance of PET-DM and magnetic resonance imaging (MRI) in contralateral breast evaluation in 367 patients with a recent diagnosis of breast cancer, obtaining higher sensitivity values in MRI (93% Vs 20%) than PET-DM, but with greater specificity for PET-DM (95.2% vs 89.5%). A second study (Berg, 2011) aimed to determine the performance of PET-DM compared to MRI including its effect on the surgical management of 388 women with ipsilateral breast cancer, obtaining greater

sensitivity for MRI (60% vs 51%) and greater specificity for PET-DM (91.2% vs 86.3%). The Moon study in 2013 shows equal ability of PET-DM and MRI in the initial pre-surgical staging of 40 patients with breast cancer. Finally, the Schilling study in 2011 included 182 patients with breast cancer at different stages, presenting compared sensitivity in invasive cancer (95% MRI vs 93% PET-DM), carcinoma in situ (RM 83% vs PET-DM 90%), high risk lesion (MRI 50% vs PET-DM 50%), malignant lesion / biopsy in sensitivity ratio (98% vs 85% PET-DM PET-DM), and also showed specificity values (48% vs. PET-DM 74%), accuracy PET-DM 81%), PPV (74% vs 83%) and NPV (93% vs 77% PET-DM).

Conclusions: Scientific papers evaluating the diagnostic accuracy of PET-DM with 18F-FDG in breast cancer compared to MRI revealed a similar diagnostic performance, although MRI showed higher values for sensitivity and PET-DM showed values for higher specificity in said studies; the differences are small and do not become statistically significant in all cases. No direct cost comparison studies between PET-DM and MRI were found. Likewise, in our literature search, no safety studies comparing PET-DM and MRI were found.

Justificación

Siendo el cáncer de mama una de las patologías de mayor morbimortalidad a nivel mundial, cobra importancia la introducción de nuevas pruebas tanto para el diagnóstico como para su estadificación. Existe una relativamente reciente técnica, PET dedicada a la mama (PET-DM), la cual podría aportar ventajas con respecto a la resonancia magnética en el diagnóstico y estadificación del cáncer de mama, disminuyendo la tasa de falsos positivos (FP) y mejorando la orientación para la planificación quirúrgica.

El informe ha sido realizado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en el marco del plan anual de trabajo de la Red de Agencias. Tiene como objetivo evaluar la eficacia diagnóstica y seguridad del uso de la PET-DM con 18F-FDG comparada con la RM en pacientes con cáncer de mama.

Introducción

Descripción de la enfermedad

El cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres a nivel mundial y una de las principales causas de muerte en mujeres con aproximadamente 1,38 millones de nuevos casos y 458.000 muertes cada año¹.

En Europa es el primer cáncer en las mujeres, tanto en incidencia como en mortalidad, con unas tasas estimadas, estandarizadas según la población de la Unión Europea en 2012 (UE-27), de 109 y 22 por cada 100.000 mujeres respectivamente².

En España, se estiman unas tasas de incidencia y mortalidad inferiores a la media de la UE-27, con tasas ajustadas según la población europea de 85 casos nuevos y alrededor de 17 muertes por cada 100.000 mujeres y año. Esto corresponde en 2012 a una incidencia total de 25.215 pacientes con cáncer de mama, siendo su mortalidad tan sólo de 6.075 pacientes, por lo que su prevalencia a los 5 años es de 104.210².

Muchos factores de riesgo son bien conocidos, sin embargo las causas exactas del cáncer de mama aún no han sido identificadas³. La historia familiar es, por ejemplo, un factor conocido que incrementa el riesgo por un factor de 2 o 3. También, algunas mutaciones como BCR (1 y 2) y p53 están consideradas un fuerte factor de riesgo para desarrollar la enfermedad^{1,3}. Además de estos y otros factores ambientales, la detección temprana del cáncer de mama y su estadificación están consideradas como esenciales en el control del cáncer de mama, siendo crucial para determinar la opción terapéutica, así como para determinar el pronóstico y la supervivencia de la enfermedad⁴.

La estadificación del cáncer de mama se realiza habitualmente mediante la clasificación clínica TNM, que evalúa el tamaño del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. Los resultados se combinan para determinar el estadio del cáncer. En el cáncer de mama, según la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), se distinguen cinco estadios: estadio 0, que corresponde al cáncer no invasivo, y los estadios I a IV, que representan el cáncer de mama invasivo⁵.

En las últimas décadas, la cirugía conservadora es el tratamiento quirúrgico de elección en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz (estadios 0, I y II); el tratamiento estándar consiste en la resección quirúrgica del tumor (tumorectomía) seguida de radioterapia externa adyuvante que incluye la irradiación completa de la mama y un boost en el lecho de la tumorectomía durante 30 sesiones diarias administradas en 6 semanas. Para algunas pacientes, el

tratamiento conservador incluye también la disección de los ganglios linfáticos axilares, la biopsia del ganglio linfático centinela o la irradiación de la axila^{6,7,8}.

Estrategia diagnóstica

Para el diagnóstico del cáncer de mama, distintas modalidades anatómicas de estudios de imagen incluyen la mamografía como prueba screening de cribado, ultrasonido, tomografía computarizada (CT por sus siglas en inglés) y resonancia magnética (RM), utilizados para el diagnóstico de tumores primarios y estadificación⁹.

En la actualidad la mamografía junto con la ecografía son las técnicas de referencia para la detección de tumores de mama primarios; proporcionan información anatómica sobre arquitectura de la mama, pero hay casos en los que estas técnicas no son concluyentes o suficientes para el diagnóstico y es necesario realizar pruebas adicionales: RM.

La RM desde sus inicios en los años 90 se ha incorporado a la práctica diaria de forma paulatina. Los criterios diagnósticos actuales, que integran hallazgos morfológicos y dinámicos, se basan en las categorías BI-RADS del American College of Radiology.

La aplicación de la RM al cáncer de mama se fundamenta en la capacidad de detectar lesiones altamente vascularizadas cuando se administra un contraste intravenoso paramagnético. Los tumores malignos son identificados gracias a la neoangiogénesis tumoral, dichos vasos anómalos hacen que el contraste llegue con mayor intensidad y de forma más precoz al tejido tumoral diferenciándose así del tejido mamario normal^{10,11}.

En la actualidad las indicaciones de la RM especializada para la mama según las guías clínicas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versión 2.2016¹² son:

- La estadificación local, para definir la extensión del cáncer: unifocal, multifocal, multicéntrico y diagnóstico de cáncer en la mama contralateral.
- Evaluación del cáncer de mama antes y después de la terapia sistémica neoadyuvante para definir la extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y programación del tratamiento quirúrgico.
- Localización de cáncer de mama oculto en mujeres con metástasis ganglionares de adenocarcinoma o con enfermedad de Paget del pezón y cáncer de mama primario no identificado por mamografía, ecografía o exploración física.
- Seguimiento de mujeres con alto riesgo de por vida (>20%) de padecer un cáncer de mama en función de historia familiar o susceptibilidad hereditaria (BRCA)
- Evaluación de mujeres con prótesis de mama.

El 98% de los tumores invasivos son visibles en la RM y entre el 60-90% de los no invasivos. Sin embargo, otras lesiones benignas (fibroadenomas, mastitis y cambios fibroquísticos proliferativos o no)¹³ y otras lesiones de alto riesgo (cicatrices radiales, hiperplasia ductal atípica y carcinoma lobulillar in situ) pueden dar lugar a resultados falsos positivos con la RM¹⁴.

Dos revisiones sistemáticas y meta-análisis previos han publicado valores de sensibilidad de la RM de 90% y de especificidad de 75 y 72%, con una tasa de falsos positivos de 10,8%^{15,16}. Estos relativamente bajos valores de especificidad y la tasa de falsos positivos obligan a realizar biopsias de lesiones sospechosas con RM de etiología incierta antes de cambiar el planteamiento quirúrgico.

Con el fin de aumentar la especificidad de la RM y una mejor caracterización de las lesiones se ha añadido a la exploración la *secuencia de difusión* y el *coeficiente de difusión aparente*. La mayor parte de las lesiones malignas muestran una difusión menor que las benignas aunque no muestran diferencias entre los diferentes subtipos de los carcinomas infiltrantes y entre éstos y el carcinoma intraductal¹⁷. En la actualidad esta técnica no se ha extendido de forma universal. Sería necesario estandarizar la técnica en cuanto a los parámetros de adquisición e interpretación de los resultados para iniciar ensayos multicéntricos que confirmen los resultados preliminares¹⁸.

Descripción de la tecnología

Dispositivos PET en el cáncer de mama

La introducción de otras modalidades de imagen mamaria como por ejemplo la tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés), puede ofrecer información metabólica, anatómica y funcional distinta desde un nivel macroscópico al molecular⁵.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen de tipo funcional. Se fundamenta en la obtención de imágenes de la distribución tridimensional de radiofármacos de vida media corta que, tras su administración a los pacientes, se incorporan a determinadas células, lo que posibilita su detección externa a través del tomógrafo.

La capacidad diagnóstica de la PET se basa en que las células malignas poseen un elevado metabolismo glicídico debido al crecimiento tumoral acelerado y al incremento de proteínas transportadoras de glucosa comparado con las células no malignas¹⁹. También se ha observado en las células cancerosas un aumento de la actividad de la hexoquinasa, que contribuye al incremento de la captación del radiotrazador.

El radiofármaco PET más utilizado con fines clínicos es la 2-[18F]-fluor-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG), un análogo de la glucosa en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de 18F. Tras su administración por vía intravenosa, la 18-FDG es transportada al interior de las células tumorales donde es fosforilada como la glucosa, pero al contrario que ésta no puede seguir la ruta metabólica posterior y continúa acumulándose en las células metabólicamente activas²⁰. Dicha actividad glucídica facilita la detección de células malignas mamarias. Sin embargo, el radiofármaco 18F-FDG no es específico para el cáncer ya que su captación está incrementada en procesos infecciosos e inflamatorios, e incluso en un número significativo de situaciones fisiológicas en tejidos como el miocardio, intestino, cerebro y músculo cardíaco^{21, 22, 23}. Por ello hay que considerar la posibilidad de hallazgos falsos positivos en lesiones inflamatorias (principalmente necrosis grasa), granulomas en relación con implantes, infecciones, lactancia, cambios postquirúrgicos o post-radioterapia, fibroadenoma, papiloma intraductal y lesiones fibroquísticas.

En la actualidad es bien conocido que los tipos histológicos de cáncer de mama bien diferenciados o de crecimiento lento como el cáncer lobulillar infiltrante, el cáncer tubular y el carcinoma in situ presentan menor captación de la 18F-FDG que el carcinoma ductal infiltrante. La intensidad de captación de 18F-FDG se asocia con el grado tumoral, con el índice de proliferación celular y las mutaciones de p53, factor predictivo del pronóstico en pacientes con cáncer primario de mama²⁴.

Estudios han mostrado alta sensibilidad y especificidad del 18F-FDG-PET para la detección de tumores de mama grandes y palpables^{25, 26}. Sin embargo, dicha sensibilidad disminuye cuando las lesiones son pequeñas, no palpables, de bajo grado o no invasivas²⁶.

Las limitaciones de la 18F-FDG-PET en el cáncer de mama están relacionadas con la resolución espacial de la técnica. Razones físicas, en particular el efecto de volumen parcial, da lugar a pérdida de cuentas (actividad por captación del radiotrazador) en pequeñas lesiones y afecta a la medida de los valores de captación (SUV).

Existen estudios que sostienen que la 18F-FDG-PET debe incluirse como prueba diagnóstica cuando se sospeche metástasis a distancia o cáncer recurrente²⁷, para la detección de metástasis linfática nodular extra-axilar^{28, 29}, ante la presencia de nódulos linfáticos palpables, en presencia de cáncer de mama localmente avanzado y en el cáncer inflamatorio³⁰.

A su vez, en revisión sistemática (año 2007) de la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid, que evalúa la efectividad y seguridad de la tomografía por emisión de positrones en cáncer de mama, se concluye como recomendación la utilización de la 18F-FDG-PET en los diagnósticos descritos en el párrafo anterior, y se destaca

el hecho de que aunque dicha prueba no posea la suficiente sensibilidad para descartar tumores primarios de pequeño tamaño, la biopsia del ganglio centinela podría evitarse en pacientes con 18F-FDG-PET axilar positivo, ya que los valores de especificidad y VPP son elevados³¹.

Dispositivos PEM o PET-DM

Los sistemas PET y su modalidad híbrida con tomografía computarizada, el PET-CT, están principalmente diseñados para imágenes de cuerpo entero, siendo uno de los puntos fuertes de esta modalidad diagnóstica. Sin embargo, con el fin de mejorar la resolución espacial de ciertos órganos tales como la mama, nuevos sistemas PET órgano-específicos han sido desarrollados. Estos sistemas de modalidad de imagen basados en la mama son comúnmente llamados mamografía por emisión de positrones (PEM o PET-DM)³².

Los equipos PET-DM son dispositivos 18F-FDG-PET específicos para la mama. Actualmente están disponibles en el mercado tres equipos: dispositivo PEM Naviscan, Inc. (San Diego, California, EE.UU.), dispositivo MAMMI Breast PET, Oncovision, GEM Imaging SA (Valencia, España) y el dispositivo E-cam scintimammography pallet, Siemens (Berlín, Alemania).

Las características de las diferentes técnicas se señalan en la tabla 1 y se describen a continuación:

- *Dispositivo PEM Naviscan, Inc. (San Diego, California, EE.UU.)*
Utiliza una técnica de posicionamiento vertical del paciente similar a un mamógrafo, con compresión de la mama y tras la adquisición de imágenes durante 10 a 20 minutos/mama, genera 12 cortes tomográficos por proyección ofreciéndonos una perspectiva tridimensional de la mama. En cuanto a su resolución, permite la identificación de lesiones de hasta 1.8 mm³³.
El dispositivo consiste en dos detectores planares integrados en un sistema de mamografía convencional, permitiendo la comparación de imágenes metabólicas y estructurales. Su principal inconveniente es la incomodidad para la paciente (tiempo prolongado en situación poco confortable) y desde el punto de vista diagnóstico, la pérdida de información de las lesiones localizadas en profundidad, próximas al músculo pectoral que quedan fuera del campo de visión de los detectores.
- *Dispositivo MAMMI Breast PET, Oncovision, GEM Imaging SA (Valencia, España)*
Dispositivo de alta resolución que posiciona al paciente en prono y sin compresión de la mama. Posee una resolución espacial de aproxi-

madamente 1,5 mm con rápidos tiempos de adquisición, diseñado en un enfoque de imagen de mama colgante, similar a la RM³⁴.

Consiste en 12 módulos de detectores en anillo que permite una apertura de 186 mm. El campo de visión axial es de 170 mm (anchura de la mama) y en el plano coronal puede extenderse hasta 170 mm (desde el músculo pectoral hasta el pezón).

- *E-cam scintimammography pallet, Siemens (Berlin, Alemania)*
Dispositivo especial de posicionamiento de la mama que se realiza con el paciente en posición prona. Se refiere a la camilla especial de una gammacámara, dirigida a estudios de mama con ^{99m}Tc-MIBI, con las mamas péndulas o colgantes y la paciente en decúbito prono. La cámara PET-CT es convencional³⁹.

Tabla 1. Características dispositivos específicos para la mama (PET-DM)

Dispositivo	Compresión	Resolución (mm)	FOV (cm)	3D	CT	Dosis FDG (MBq)	T. Adquisición (minutos)
PEM	Si	2.4	24 x 16.4	No	No	301 - 472	10-20
PEM/PET	No	1.8-2.0	20 x 15	Si	No	370 - 444	3
PET/CT Ddo. mama	No	3,27	11.9 – 11.9	Si	No	170 - 477	12.5
MAMMI PET	No	1.6 – 2.7	17 x 17	Si	No	180 – 240	15-20

Abreviaturas= FOV: Campo de vision. 3D: reconstrucción tridimensional. CT: Tomografía computerizada. FDG: 18-F-Fluorodeoxiglucosa. Fuente: Koolen BB, Vogel WW, Vrancken Peeters MJTFD et al. Molecular Imaging in Breast Cancer: From Whole-Body PET/CT to Dedicated Breast PET.

Situación de comercialización de la PET-DM en Europa y España

La PET-DM obtuvo el Certificado de Conformidad Europea el 07 de marzo de 2011.

En España el dispositivo actualmente disponible es MAMMI Breast PET, Oncovision, GEM Imaging SA (Valencia, España) y su radiotrazador, el ¹⁸F-FDG, se encuentra autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios desde marzo de 2004. La ficha técnica de los radiofármacos compuestos de fludesoxiglucosa recoge las indicaciones en cáncer de mama, si bien para la obtención de imágenes mediante PET-CT convencional, sin especificar PET-DM.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la eficacia diagnóstica y seguridad de la PET-DM comparado con la RM en la detección de cáncer de mama, tanto para el diagnóstico de tumor primario, recurrencias, como para la evaluación del tratamiento principalmente quimioterápico.

Objetivos específicos

- Establecer la eficacia diagnóstica de la PET-DM comparado con la RM en términos de sensibilidad, especificidad, exactitud, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y área bajo la curva, tanto para el diagnóstico de tumor primario, recurrencias, como para la evaluación del tratamiento principalmente quimioterápico.
- Determinar la seguridad de la prueba diagnóstica en términos de número de eventos adversos, número de participantes que experimentaron al menos un evento adverso y número de eventos adversos según tipo.

Métodos

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en las bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, Cochrane Database, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHSEED (National Health Service-Economic Evaluation Database) y HTA (Health Technology Assessment Database).

La búsqueda de informes de evaluación de tecnologías sanitarias se llevó a cabo en Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de España (AUnETS) a través de sus páginas web y en Agencias de Evaluación de otros países mediante la base de datos de INAHTA (Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias), y la búsqueda de Guías de Práctica Clínica en la plataforma National Guideline Clearinghouse.

Asimismo, se efectuó la búsqueda de artículos publicados sobre la técnica diagnóstica a evaluar en las bases de datos generales de literatura biomédica MEDLINE y EMBASE. También se procedió a la búsqueda de ensayos clínicos a través de las páginas web <http://clinicaltrials.gov> del National Institute of Health y www.controlled-trials.com.

La búsqueda de la literatura científica se llevó a cabo sin límites temporales. La última fecha de búsqueda fue octubre de 2016.

Se completó la búsqueda con la revisión manual de las referencias de los artículos incluidos y de las tablas de contenidos de las principales revistas relacionadas con el tema a evaluar, con el fin de localizar los estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

La estrategia de búsqueda empleada en cada base de datos se encuentra detallada en la tabla 2.

Tabla 2. Estrategias de búsqueda

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA
THE COCHRANE LIBRARY	#1 "positron emission mammography" or "PEM" or "PET/CT-mammography" or "MAMMI-PET" or "PET mammography" #2 breast or mammary:ti,ab,kw #3 cancer or cancers or carcinoma or neoplasm or neoplasms or neoplasia or tumours or tumors or tumour or tumor or oncology or malignant #4 #1 and #2 and #3
MEDLINE	("positron emission mammography"[All Fields] OR "PEM"[All Fields] OR "PET/CT-mammography"[All Fields] OR "MAMMI-PET"[All Fields] OR "PET mammography"[All Fields]) AND (breast[Title/Abstract] OR mammary[Title/Abstract]) AND (cancer[Title/Abstract] OR cancers[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR neoplasm[Title/Abstract] OR neoplasms[Title/Abstract] OR neoplasia[Title/Abstract] OR tumours[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR oncology[Title/Abstract] OR malignant[Title/Abstract])
EMBASE	('positron emission mammography' OR 'pem' OR 'pet/ct-mammography' OR 'mammi-pet' OR 'pet mammography') AND 'breast'/exp AND 'neoplasm'/exp
INAHTA	(positron emission tomography OR PET) AND magnetic resonance AND (breast AND (cancer OR neoplasm OR tumor OR oncology OR malignant))
UNIVERSIDAD DE YORK (DARE-NHSEED)	(positron emission tomography OR PET) AND magnetic resonance AND (breast AND (cancer OR neoplasm OR tumor OR oncology OR malignant))

Selección de estudios

Se realizó de acuerdo con los criterios de elaboración de revisiones sistemáticas de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)³⁵ y se contó con el apoyo de un especialista en medicina nuclear.

Todas las citas identificadas mediante la búsqueda electrónica se descargaron a una base de datos de Reference Manager. Los duplicados fueron eliminados y el resto de las citas se examinaron aplicando criterios de inclusión y de exclusión fijados con anterioridad. Los resúmenes que cumplieron esos criterios fueron analizados mediante la lectura del texto completo.

Criterios de inclusión

- Población: personas mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama
- Intervención: mamografía por emisión de positrones
- Comparación: resonancia magnética nuclear

- Resultados:
 - Medidas de eficacia: sensibilidad, especificidad, exactitud, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva, área bajo la curva ROC.
 - Medidas de seguridad: nº de eventos adversos, nº de participantes que presentaron al menos un evento adverso, nº de eventos adversos según tipo.
- Diseño de estudios: estudios de pruebas diagnósticas y revisiones sistemáticas que aporten datos de eficacia diagnóstica y/o seguridad de la PET-DM y la RM en el cáncer de mama; que evalúen el impacto de la PET-DM y la RM en la modificación diagnóstica, de curso de tratamiento, de seguimiento del paciente, o en el pronóstico; que comparen la utilidad y efectividad de la PET-DM vs RM, así como con otras técnicas diagnósticas alternativas, e incluyendo estudios que comparen con técnicas combinadas de PET/CT o PET/RM.

Definición de las medidas de resultado

- Sensibilidad: Se define como la probabilidad de que una persona enferma tenga una prueba informada como positiva, e indica la capacidad de una prueba diagnóstica para identificar una enfermedad.
- Especificidad: Es la proporción de personas sanas que tienen una prueba negativa, e indica la proporción de individuos sanos confirmados como tales por el resultado negativo del test.
- Exactitud: Es la probabilidad de que el resultado de la prueba prediga correctamente la presencia o ausencia de enfermedad.
- Valor predictivo positivo (VPP): Es la probabilidad de que un individuo con resultado positivo en la prueba tenga realmente la enfermedad. Está influido por la prevalencia de la patología.
- Valor predictivo negativo (VPN): Es la probabilidad de que un individuo con resultado negativo en la prueba no tenga la enfermedad. Está influido por la prevalencia de la patología.
- Razón de verosimilitud positiva (RVP) y razón de verosimilitud negativa (RVN): Ambos índices expresan cuantas veces es más probable que se encuentre un resultado (positivo o negativo) en las personas enfermas en comparación con la presentación de ese mismo resultado (positivo o negativo) en las personas sanas.
- Área bajo la curva ROC (AUC): Es un índice de la exactitud diagnóstica de la prueba. Las curvas ROC son representaciones gráficas donde la especificidad y la sensibilidad se ponen en relación, expresando la proporción de verdaderos positivos (sensibilidad) frente a la proporción de falsos positivos (1-especificidad). Un test diagnóstico

se considera no-discriminativo si su área bajo la curva corresponde al 0,50, y a medida que el área se acerca al valor 1,00 (test diagnóstico perfecto), mayor será su capacidad discriminativa.

Criterios de exclusión

- Estudios con un número insuficiente de pacientes (menor de 10 pacientes).
- El tipo de pacientes incluidos no se corresponde con el de la pregunta.
- No evalúa la prueba de interés (PET-DM).
- No compara PET-DM con RM.
- No informa ninguno de los resultados considerados.
- Estudios publicados en idiomas diferentes al inglés y español.
- Tipo de publicación: resumen de congreso, protocolo de estudio, revisión narrativa/crítica, comentarios, editorial, reporte de casos, recomendaciones, noticias/opinión.
- Estudio realizado en animales.
- No es posible el acceso al texto completo del artículo.

Valoración de la calidad de la evidencia

Se aplicó la herramienta de valoración de calidad de la evidencia para estudios de pruebas diagnósticas QUADAS-2 (Quality Assessment Diagnostic Accuracy Studies)³⁶ (Anexo 1).

El instrumento considera cuatro dominios clave: selección de pacientes, prueba/s índice, prueba de referencia y, finalmente, flujo y cronograma/ tiempos (flujo de los pacientes a través del estudio y los momentos de realización de la prueba índice y la de referencia). En cada uno de los dominios se evalúa el riesgo de sesgos (bajo, alto, dudoso) y las dudas acerca de su aplicabilidad (bajo, alto, dudoso).

Síntesis de la evidencia

Se realizó una lectura crítica de los estudios incluidos y se volcaron los datos relevantes en tablas de evidencia que recogen también los resultados de aplicar la herramienta QUADAS-2. (Anexo 2).

A partir de esta información se elaboró una síntesis cualitativa ordenada y estructurada de los principales hallazgos de cada estudio.

Resultados

Descripción de la evidencia disponible

Resultados de la búsqueda

La búsqueda identificó un total de 285 referencias, de las cuales 38 fueron seleccionadas para la recuperación y lectura de texto completo. Tras eliminar los duplicados y aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron cuatro estudios para incluir en la síntesis cualitativa.

La mayoría de los estudios se excluyeron durante la fase de cribado de títulos y resúmenes (225 citas), siendo los principales motivos de exclusión (1) no evaluar la prueba de interés (PET-DM), (2) no comparar PET-DM con RMI o (3) el tipo de publicación.

El diagrama de flujo detalla el número de referencias incluidas y excluidas de acuerdo con las directrices PRISMA, así como los motivos causa de la exclusión (figura 1).

Los artículos que fueron excluidos en la fase de lectura del texto completo y el motivo específico de exclusión de cada uno de ellos se listan en el anexo3.

No se localizaron estudios que compararan los costes de PET-DM versus RM. De igual forma, tampoco se encontraron estudios de impacto presupuestario o coste-efectividad/utilidad/beneficio de las citadas técnicas.

Se localizaron dos estudios en marcha:

- Histologic Assessment of the Difference Between 18F-2-fluoro-2-deoxy_D-glucose Positron Emission Mammography (PEM) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast.
Identificador ClinicalTrials.gov: NCT01249157
Condición: Cáncer de mama.
Intervención: PEM, RM.
n= 5 pacientes mujeres.
Estudio INTERRUMPIDO, sin resultados publicados.
- Study the Role of Positron Emission Mammography in Pre-surgical Planning for Breast Cancer.
Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00484614
Condición: Cáncer de mama.
Intervención: PEM, RM.
Fase: 4.
Estudio sin finalizar.

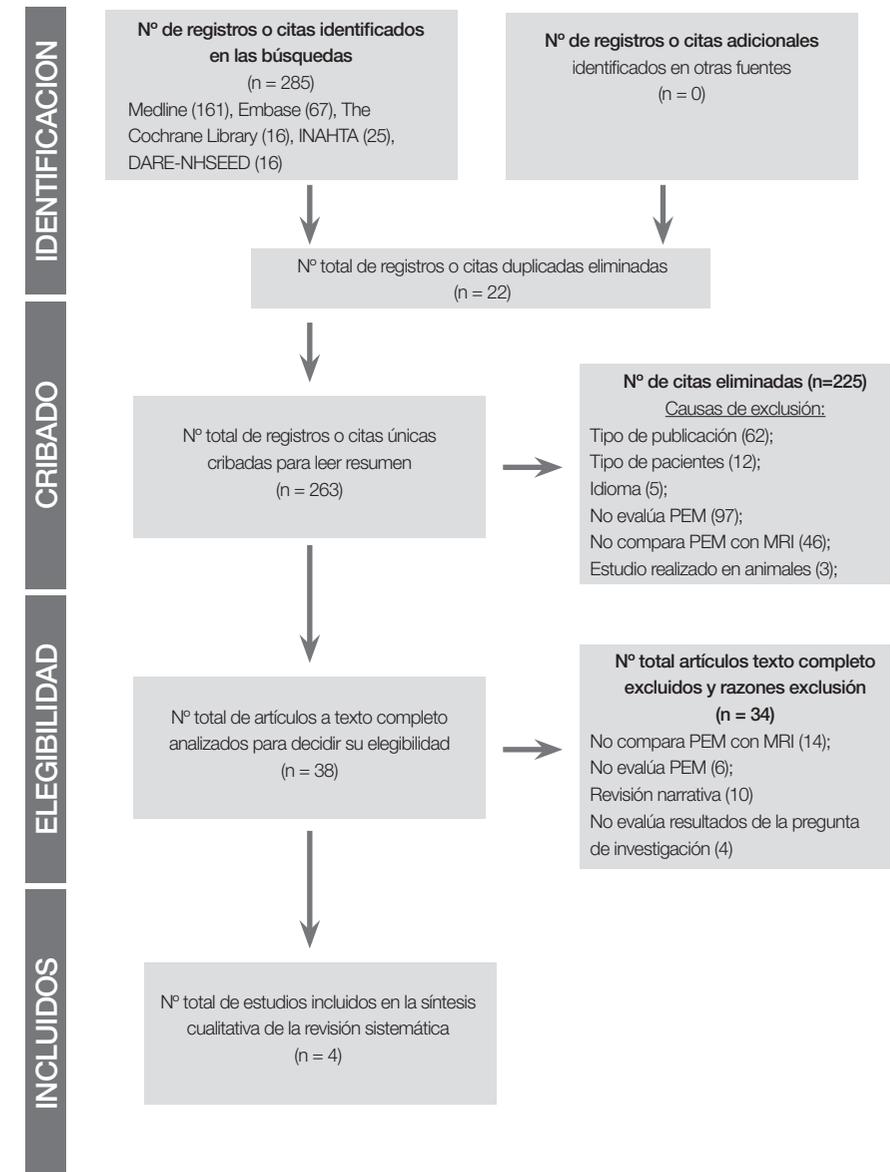
La tabla 3 relaciona los estudios finalmente incluidos en el análisis cualitativo. Los cuatro estudios evaluaron la eficacia diagnóstica de PET-DM con 18F-FDG en cáncer de mama comparada con RM; ninguno de ellos presentó datos sobre seguridad.

Las características más relevantes de los artículos analizados, así como una valoración de la calidad metodológica de los mismos se detallan en tablas de evidencia (anexo 2).

Tabla 3. Estudios seleccionados

Ámbito	Tipo de publicación	Autor
Cáncer de Mama	Artículos originales. EC	Berg et al 2011 (37)
		Berg et al 2012 (38)
		Moon et al 2013 (39)
		Schilling et al 2011 (40)

Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA 2009



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
For more information, visit www.prisma-statement.org.

Calidad de los estudios seleccionados

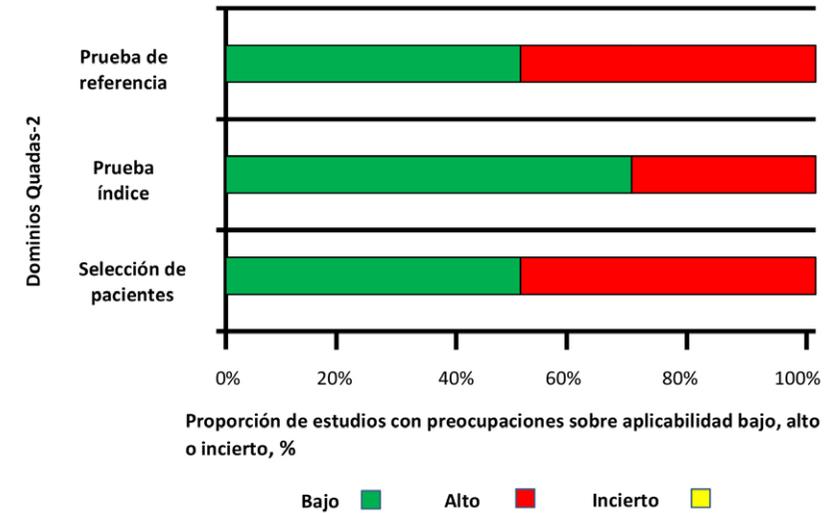
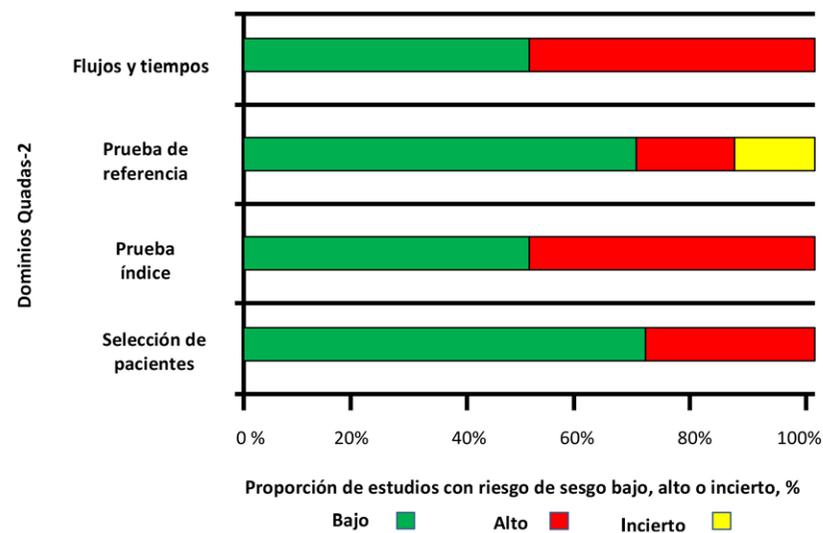
Los resultados QUADAS-2 de valoración de la calidad de la evidencia de los estudios se sintetizan en la tabla 4 y la figura 2. Ninguno de los estudios está exento de riesgo de sesgos (bajo o alto) y/o de dudas acerca de su aplicabilidad (bajo o alto).

Tabla 4. Calidad de los estudios. Resultados QUADAS-2

ESTUDIO	RIESGO DE SESGO				PREOCUPACIONES SOBRE APLICABILIDAD		
	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar	Diagrama De Flujo	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar
Berg et al, 2011 (38)	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Berg et al, 2012 (39)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Moon et al, 2013 (40)	😞	😞	😊	😞	😞	😞	😊
Schilling et al, 2011 (41)	😊	😞	😊	😊	😞	😊	😊

😊 = bajo riesgo; 😞 = alto riesgo

Figura 2. Calidad de los estudios. Resultados QUADAS-2



Eficacia diagnóstica y seguridad de la tecnología

Berg et al.³⁸ en 2011 analizaron la eficacia diagnóstica comparada de la mamografía por emisión de positrones (PEM) y la resonancia magnética (MRI) en el diagnóstico de 388 pacientes con cáncer de mama ipsilateral. La PEM presentó resultados inferiores a los reportados por la RM en términos de sensibilidad, exactitud y AUC, mientras que la PEM presentó mejores resultados de especificidad que la RM. Cabe destacar la mayor sensibilidad para la RM (60% vs 51%) y una mayor especificidad para la PEM (91,2% vs 86,3%). El valor predictivo positivo de ambas pruebas en las biopsias no mostró diferencias significativas. El estudio concluye que la PEM debería incluirse como estudio complementario a la RM en el estudio de extensión quirúrgica en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama, ya que al ser más específica que la RM haría menos probable la realización de biopsias innecesarias.

En un estudio posterior de 2012 Berg et al.³⁹ sobre la misma cohorte de pacientes, compararon el desempeño diagnóstico de la PEM y la RM en la evaluación de la mama contralateral en 367 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama; obtuvieron resultados similares al estudio previo, con valores de sensibilidad mayores en la RM (93% vs 20%) pero con mayor especificidad para la PEM (95,2% vs 89,5%). Mostró exactitud y AUC de la PEM menores que los de la RM. El valor predictivo positivo de ambas

pruebas tampoco demostró diferencias significativas. En resumen, dicho estudio confirmó la eficacia de la RM en el diagnóstico del cáncer de mama contralateral sincrónico. Sin embargo, con la PEM estas lesiones pueden no ser detectadas o pueden ser malinterpretadas como benignas.

Moon et al.⁴⁰ publicaron en 2013 un estudio que evaluó la eficacia diagnóstica de la PEM en la estadificación inicial pre-quirúrgica de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, comparando dichos resultados con los de la RM y los de PET/TC dedicado a la mama. Un pequeño número de pacientes fueron incluidos en este estudio unicéntrico, 40 pacientes en total. Tanto la PEM como la RM presentaron similar rendimiento diagnóstico en la estadificación del cáncer de mama y en la definición focal de la lesión maligna. Cabe destacar que el estudio presenta solo datos crudos de los resultados, sin cálculos de sensibilidad, especificidad, etc. Además, la cámara PET es convencional, sólo varía la posición de la paciente (decúbito supino/prono) y la camilla (modificada de la misma manera que las de RM), no utiliza un PET dedicado a la mama, y por tanto con baja resolución y baja sensibilidad para lesiones de pequeño tamaño.

Schilling y colaboradores⁴¹ publicaron en 2011 un estudio prospectivo comparando las características de desempeño de la Mamografía por Emisión de Positrones (PEM), como imagen pre-quirúrgica y opción de planificación de lesiones índices e ipsilaterales en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama a través de biopsia. Dicho estudio describe como resultados sensibilidad comparada en cáncer invasivo (RM 95% vs PEM 93%), carcinoma in situ (RM 83% vs PEM 90%), lesión de alto riesgo (RM 50% vs PEM 50%) y relación lesión maligna/biopsia en sensibilidad (RM 98% vs PEM 85%), especificidad (RM 48% vs PEM 74%), exactitud (RM 78% vs PEM 81%), VPP (RM 74% vs PEM 83%) y VPN (RM 93% vs PEM 77%). Cabe destacar que el estudio no presenta resultados de especificidad ni AUC y no realiza comparación directa entre los resultados de ambas pruebas diagnósticas. No obstante, si realiza dichas comparaciones para 47 lesiones malignas adicionales que fueron reportadas en 67 biopsias de lesiones mamarias sospechosas, mostrando resultados similares entre ambas pruebas diagnósticas.

Los artículos incluidos en esta revisión no describen aspectos de seguridad de ambas pruebas diagnósticas.

Discusión

Este informe se ha elaborado de acuerdo a la metodología planteada en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias³⁷.

Con el fin de localizar las publicaciones más relevantes se definieron estrategias de búsqueda para las distintas bases de datos aplicando filtros, y se corroboró su pertinencia al comparar sus resultados con los de la búsqueda manual de artículos, la cual no arrojó algún otro artículo adicional.

Los datos de eficacia diagnóstica sensibilidad, especificidad y valores predictivos fueron considerados relevantes en el proceso de selección de los estudios.

El instrumento QUADAS-2 aplicado para valorar la calidad metodológica de los estudios reveló riesgo de sesgos y dudas acerca de su aplicabilidad en los cuatro incluidos en esta revisión. La calidad de la evidencia ha de ser, por ello, considerada moderada y consecuentemente los resultados no permiten enunciar conclusiones definitivas.

No obstante lo expuesto sobre la calidad metodológica de los estudios, los resultados encontrados en tres de las publicaciones científicas analizadas (Berg et al 2011, Berg et al 2012, Schilling et al 2011) ponen de manifiesto que PET-DM presenta siempre valores de especificidad mayores que RM y valores de sensibilidad más bajos.

Así, en 2011 Berg et al. al evaluar la eficacia de PET-DM vs RM en el diagnóstico de pacientes con cáncer de mama ipsilateral y su efecto en el manejo quirúrgico, estimaron una sensibilidad del 51% vs 60% y especificidad del 91,2% vs 86,3%. El valor predictivo positivo de ambas pruebas en las biopsias no mostró diferencias significativas. Posteriormente, Berg et al en 2012, sobre la misma cohorte de pacientes, al estudiar el desempeño diagnóstico de PET-DM vs RM en la evaluación de la mama contralateral en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama, obtuvieron igualmente valores de sensibilidad inferiores con PET-DM (20% vs 93%) y superiores de especificidad (95,2% vs 89,5%). El valor predictivo positivo de ambas pruebas tampoco mostró diferencias significativas.

Los resultados encontrados por Schilling et al en 2011 al valorar el rendimiento de PET-DM vs RM están también en concordancia con los resultados anteriormente señalados: sensibilidad en cáncer invasivo 93% vs 95%, relación lesión maligna/biopsia 85% vs 98%, lesión de alto riesgo 50% vs 50% y carcinoma in situ 90% vs 83%. Estimaron valores más altos de especificidad para PET-DM (74% vs 48%), de exactitud (81% vs 78%) y VPP (83% vs 74%). El VPN fue inferior para PET-DM (77% vs 93%).

Finalmente, *Moon et al* en 2013 en la evaluación de la eficacia diagnóstica de PET-DM para la estadificación inicial pre-quirúrgica de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, comparada con RM y PET/TC dedicado a la mama determinaron un rendimiento diagnóstico similar en la estadificación y en la definición focal de la lesión maligna. Cabe señalar que este estudio presenta solo datos crudos sin acompañar los cálculos de sensibilidad, especificidad, u otros parámetros de eficacia.

Es por ello que los autores opinan que cabría considerar como opción diagnóstica adecuada en cáncer de mama la indicación de PET-DM cuando la RM con administración de contraste esté contraindicada o cuando no pueda realizarse debido a claustrofobia, obesidad, cifosis u otras alteraciones vertebrales, implantes metálicos (prótesis, marcapasos) e insuficiencia renal.

Al poseer similares valores de sensibilidad que la RM pero con mayor especificidad y menor número de falsos positivos, sería conveniente estudiar con la metodología adecuada las consecuencias que, para el paciente, tendría poder evitar la realización de biopsias innecesarias.

Las características mencionadas anteriormente de la tomografía por emisión de positrones dedicada a la mama, aconsejan disponer de esta técnica diagnóstica en centros con unidades de mama acreditadas y/o centros de referencia con suficiente número de pacientes por actividad asistencial oncológica/quirúrgica que hagan rentable la adquisición de la misma.

Son muchos los avances en imagen molecular acaecidos durante la última década, incorporándose nuevos trazadores en el cáncer de mama a la práctica clínica distintos a la ¹⁸F-FDG. Esta nueva imagen molecular proporciona información distinta al metabolismo de la glucosa como son: la síntesis de ADN, la neoangiogénesis, los receptores hormonales o apoptosis entre otros. La posibilidad de contar con un equipo de alta resolución es fundamental para obtener el máximo rendimiento de estos trazadores en un futuro cercano una vez que sean accesibles a nuestro sistema nacional de salud.

Conclusiones

- Se localizaron cuatro estudios que compararon directamente PET-DM y RM como pruebas diagnósticas en pacientes con cáncer de mama. Los resultados sugieren que la eficacia diagnóstica de ambas pruebas es similar. La RM muestra valores más altos de sensibilidad y la PET-DM valores más altos de especificidad; estas diferencias son pequeñas y no llegan a ser estadísticamente significativas en todos los casos.
- En el estudio de extensión prequirúrgica de pacientes con cáncer de mama ipsilateral, PET-DM presentó resultados inferiores a RM en términos de sensibilidad, exactitud y AUC, pero mejores resultados de especificidad. El valor predictivo positivo de ambas pruebas en las biopsias no mostró diferencias significativas.
- En la evaluación de la mama contralateral en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama, PET-DM mostró igualmente resultados inferiores en sensibilidad, exactitud y AUC que RM y mejores resultados de especificidad.
- En la estadificación inicial pre-quirúrgica de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, los resultados del estudio de Moon et al publicado en 2013 pueden sugerir la utilidad de la PEM dados los resultados similares a la RM.
- En el estudio de eficacia diagnóstica de Shilling *et al*, la sensibilidad de ambas pruebas en el diagnóstico del cáncer de mama invasivo, del cáncer de mama in situ y de la lesión mamaria de alto riesgo mostró resultados similares.
- Los estudios no informaron resultados de seguridad de ambas pruebas.
- No se encontraron estudios de evaluación económica.
- La calidad metodológica de los estudios ha de considerarse moderada. Consecuentemente los resultados de esta revisión deben ser interpretados con precaución.

Referencias bibliográficas

1. Ferlay J., Shin H., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.10. [(accessed on 10 March 2015)]. Available online: <http://globocan.iarc.fr>.
2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 16/05/16]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (6): 1374-403.
4. Iagaru A., Masamed R., Keesara S., Conti P.S. Breast MRI and 18F FDG PET/CT in the management of breast cancer. *Ann. Nucl. Med*. 2007;21:33–38.
5. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227-32
8. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Boogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3259-65.
9. Gillies R.J. In vivo molecular imaging. *J. Cell. Biochem. Suppl*. 2002;39:231–238.
10. Morris EA. Breast Cancer Imaging with MRI. *Radiol Clin North Am* 2002; 40 3: 443-466.
11. Kuhl CK. MRI of breast tumors. *Eur Radiol* 2000;10 (1): 46-58.

12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Invasive Breast Cancer Version 2.2016. Disponible online desde el 05/06/2016.
13. Gilles R, Meunier M, Lucidarme O, Zafrani B, Guinebretière JM, Tardivon AA, Le Gal M, Vanel D, Neuenschwander S, Cl Arriagada R. Clustered breast microcalcifications: evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction. *MRI J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:9–14
14. Linda A, Zuiani C, Bazzochi M, Furlan A, Londero V. Borderline breast lesions diagnose at core needle biopsy: can magnetic resonance mammography rule out associated malignancy? Preliminary results based on 79 surgically excised lesion. *Breast* 2008; 17:125–131.
15. Medeiros LR, Duarte CS, Rosa DD, Edelweiss MI, Edelweiss M, Silva FR, Winnikow EP, Simões Pires PD, Rosa MI Accuracy of resonance magnetic in suspicious breast lesions: a systematic quantitative review and meta-analysis *Breast cancer Res Treat* 2011; 126: 273-285.
16. Peters NH, Rinkes IH, Zuithoff N, Mali W, Moons K, Peeters P (2008) Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology* 246:116–124
17. J. Barceló, J.C. Vilanova, J. Albanell, J. Ferrer, F. Castañer, N. Viejo y M. Argelaguet. Resonancia magnética de mama: utilidad de la difusión para diferenciar entre lesiones benignas y malignas. *Radiología*. 2009;51(5):469–476.
18. Partridge, SC, and McDonald ES. Diffusion weighted MRI of the breast: Protocol optimization, guidelines for interpretation, and potential clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* . 2013; 21(3): 601–624.
19. Weber G. Enzymology of cancer cells (first of two parts) *N. Engl. J. Med.* 1977;296:486–492.
20. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E et al. Biologic correlates (18)Fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2002; 20 (2): 379-387.
21. Wang X., Koch S. Positron emission tomography/computed tomography potential pitfalls and artifacts. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2009;38:156–169.
22. Shreve P.D., Anzai Y., Wahl R.L. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: Physiologic and benign variants. *Radiographics*. 1999;19:61–77.
23. Rosenbaum S.J., Lind T., Antoch G., Bockisch A. False-positive FDG PET uptake—The role of PET/CT. *Eur. Radiol.* 2006;16:1054–1065.
24. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JI et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38 (3): 426-435.
25. Scheidhauer K., Walter C., Seemann M.D. FDG PET and other imaging modalities in the primary diagnosis of suspicious breast lesions. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2004;31:S70–S79.
26. Hodgson N.C., Gulenchyn K.Y. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging? *J. Clin. Oncol.* 2008;26:712–720.
27. Humbert O., Cochet A., Coudert B., Berriolo-Riedinger A., Kanoun S., Brunotte F., Fumoleau P. Role of positron emission tomography for the monitoring of response to therapy in breast cancer. *Oncologist*. 2015;20:94–104.
28. Choi Y.J., Shin Y.D., Kang Y.H., Lee M.S., Lee M.K., Cho B.S., Kang Y.J., Park J.S. The effects of preoperative 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients in comparison to the conventional imaging study. *J. Breast Cancer*. 2012;15:441–448.
29. Rosen E.L., Eubank W.B., Mankoff D.A. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics*. 2007;27:S215–S229.
30. Groheux D., Giacchetti S., Delord M., Hindie E., Vercellino L., Cuvier C., Toubert M.E., Merlet P., Hennequin C., Espie M. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: Comparison to conventional staging. *J. Nucl. Med.* 2013;54:5–11.
31. Escalona López S, Blaso Amaro JA, Reza Goyanes M. Efectividad y seguridad de la tomografía por emisión de positrones en cáncer de mama. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Laín Entralgo; Mayo 2007, IT01/2007.
32. Vercher-Conejero JL, Pelegrí-Martínez L, Lopez-Aznar D, Cózar-Santiago Mdel P. Positron Emission Tomography in Breast Cancer. *Diagnosics (Basel)*. 2015 Mar16;5(1):61-83.
33. Müller FH, Farahati J, Müller AG, Gillman E, Hentschel M. Positron emission mammography in the diagnosis of breast cancer. Is maximum PEM uptake value a valuable threshold for malignant breast cancer detection? *Nuklearmedizin*. 2016;55(1):15-20.
34. Koolen BB, Aukema TS, González Martínez AJ, Vogel WV, Caballero Ontanaya L, Vrancken Peeters MJ, Vroonland CJ, Rutgers EJ, Benlloch Baviera JM, Valdés Olmos RA. First clinical experience with a dedicated PET for hanging breast molecular imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Mar;57(1):92-100.
35. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
36. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group.. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 18;155(8):529-36.

37. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y, Molina López T y López García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016.
38. Berg WA, Madsen KS, Schilling K, Tartar M, Pisano ED, Larsen LH, Narayanan D, Ozonoff A, Miller JP, Kalinyak JE. Breast cancer: comparative effectiveness of positron emission mammography and MR imaging in presurgical planning for the ipsilateral breast. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):59-72.
39. Berg WA, Madsen KS, Schilling K, Tartar M, Pisano ED, Larsen LH, Narayanan D, Kalinyak JE. Comparative effectiveness of positron emission mammography and MRI in the contralateral breast of women with newly diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jan;198(1):219-32.
40. Moon EH, Lim ST, Han YH, Jeong YJ, Kang YH, Jeong HJ, Sohn MH. The usefulness of F-18 FDG PET/CT-mammography for preoperative staging of breast cancer: Comparison with conventional PET/CT and MR-mammography. *Radiol Oncol*. 2013 Oct 8;47(4):390-7.
41. Schilling K, Narayanan D, Kalinyak JE, The J, Velasquez MV, Kahn S, Saady M, Mahal R, Chrystal L. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jan;38(1):23-36.

Anexos

Anexo 1. Herramienta de valoración de la evidencia para estudios de pruebas diagnósticas (QUADAS-2)

Fase 1: Enunciar la pregunta de investigación

Pacientes (ámbito de estudio, utilización prevista de la prueba índice, presentación clínica, pruebas previas):

Prueba/s índice:

Prueba de referencia y condición a estudio

Fase 2: Adaptación de la herramienta QUADAS-2 a la revisión sistemática

Consiste en añadir u omitir alguna de las preguntas orientativas, y desarrollar una guía específica para la revisión en la que se recoge cómo evaluar las preguntas orientativas y el uso de esta información en la valoración del riesgo de sesgo. Se debería realizar un piloto de la herramienta y la guía por al menos dos investigadores de manera independiente. Si existe acuerdo, la herramienta se empleará en el resto de estudio. En caso de no existir acuerdo será necesario realizar una revisión adicional.

Fase 3: Elaborar el diagrama de flujo del estudio primario

Fase 4: Evaluación del riesgo de sesgos y la aplicabilidad

La herramienta QUADAS-2 se estructura en 4 dominios cada uno de los cuales se evalúa en términos del riesgo de sesgos y las dudas acerca de su aplicabilidad. Cada dominio presenta una serie de preguntas orientadas a apoyar la valoración respecto a los sesgos y la aplicabilidad.

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. Riesgo de sesgo: ¿podría haber sesgo en la selección de pacientes?*	<input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Dudoso
Describir el método de selección de pacientes.	
Preguntas orientativas	
¿se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
¿se evitó un diseño de casos y controles?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
¿se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
B. Aplicabilidad: ¿hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?	<input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Dudoso
Describir los pacientes incluidos (pruebas anteriormente aplicadas, presentación clínica, utilización prevista de la prueba índice y ámbito del estudio):	
DOMINIO 2: PRUEBA/S ÍNDICE	
A. Riesgo de sesgo: ¿se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
Describir la prueba índice y cómo ésta fue realizada e interpretada:	
Preguntas orientativas	
¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
B. Aplicabilidad: ¿existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difieren de la pregunta de investigación?	<input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Dudoso

DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. Riesgo de sesgos: ¿se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación?	<input type="checkbox"/> Bajo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Dudoso
Describir la prueba de referencia y cómo ésta fue realizada e interpretada:	
Preguntas orientativas	
¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
¿Se realizó la interpretación de los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. Riesgo de sesgos: ¿puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
Describir los pacientes que no han recibido la prueba índice y/o la prueba de referencia o que se han excluido de la tabla de 2x2 (hacer referencia al diagrama de flujo):	
Describir el intervalo de tiempo y las intervenciones realizadas entre la prueba índice y la prueba de referencia:	
Preguntas orientativas	
¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
¿Los pacientes refirieron la misma prueba de referencia?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Dudoso
* Si todas las preguntas orientativas son respondidas como "Sí", entonces el riesgo es bajo. Si alguna se responde como "No", existe riesgo de sesgo. En este caso se debe emplear la guía desarrollada en la fase 2 para evaluar el riesgo de sesgo. La categoría "dudoso" solo se debería emplear cuando existe información insuficiente para realizar la valoración.	

Fuente: González Rodríguez MP, Velarde Mayoral C. Listas guía de comprobación de estudios sobre pruebas diagnóstica incluidos en las revisiones sistemáticas: declaración QUADAS. 2012;8:20.

Anexo 2 .Tablas de evidencia

ESTUDIO	BERG ET AL, 2012 (37)													
Diseño del estudio	Estudio multicéntrico de pruebas diagnósticas													
Tamaño muestral	472 mujeres con diagnóstico reciente de cáncer de mama. De las 472 mujeres incluidas, 367 participantes presentaron imágenes evaluables de mama contralateral.													
Características de la población	Tecnología empleada: Positron Emission Mammography by Naviscan Rango de edad de los pacientes: 26 a 93 años. Gold estándar empleado: diagnóstico histológico o biopsia.													
Objetivo del estudio	Comparar el desempeño de la Mamografía por Emisión de Positrones (PEM) con la Resonancia magnética (RM) en la evaluación de la mama contralateral en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama.													
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad (n=15) <ul style="list-style-type: none"> -RM: 14 (93%) -PEM: 3 (20%) -Combinado PEM/RM: 14 (93%) • Especificidad (n=352) <ul style="list-style-type: none"> -RM: 315 (89,5%) -PEM: 335 (95,2%) - Combinado PEM/RM: 305 (86,6%) • Exactitud (n=367) <ul style="list-style-type: none"> -RM: 329 (89,6%) -PEM: 338 (92,1%) -Combinado PEM/RM: 319 (86,9%) • AUC (n=367) <ul style="list-style-type: none"> -RM: 0.96 -PEM: 0.68 -Combinado PEM/RM: 0.84 • VPP: <ul style="list-style-type: none"> - Biopsias guiadas por PEM: 3/14 (21%) - Biopsias guiadas por RM: 15/54 (28%) -Diferencia VPP PEM/RM: p= 0.58 													
Comentarios sobre la calidad del estudio	Estudio prospectivo de pruebas diagnósticas. QUADAS-2:													
	Riesgo de sesgo													
	Preocupaciones sobre aplicabilidad													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Selección pacientes</th> <th>Prueba índice</th> <th>Referencia Estándar</th> <th>Diagrama de flujo</th> <th>Selección pacientes</th> <th>Prueba índice</th> <th>Referencia Estándar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>😊</td> <td>😊</td> <td>😊</td> <td>😊</td> <td>😊</td> <td>😊</td> <td>😊</td> </tr> </tbody> </table>	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar	Diagrama de flujo	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar	Diagrama de flujo	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar								
😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊								

ESTUDIO	BERG ET AL, 2011 (38)													
Diseño del estudio	Estudio multicéntrico de pruebas diagnósticas													
Tamaño muestral	472 mujeres con diagnóstico reciente de cáncer de mama, candidatas a cirugía conservadora de mama: Tumor confinado a un cuadrante (<4 cm). En mujeres con mamas grandes se permitió tumores de hasta 5 cm. 388 participantes completaron el estudio.													
Características de la población	Tecnología empleada: Positron Emission Mammography by Naviscan Rango de edad de los pacientes: 26-93 años. Gold estándar empleado: diagnóstico histológico o biopsia.													
Objetivo del estudio	Determinar el desempeño de la Mamografía por Emisión de Positrones (PEM), comparado con la Resonancia magnética (RM) incluyendo su efecto en el manejo quirúrgico, en mujeres con cáncer de mama ipsilateral.													
Resultados	Sensibilidad (n=82) <ul style="list-style-type: none"> - RM: 49 (60%) - PEM: 42 (51%) -Combinado PEM/RM: 14 (93%) Especificidad (n=306) <ul style="list-style-type: none"> -RM: 264 (86,3%) -PEM: 279 (91,2%) - Combinado PEM/RM: 305 (86,6%) Exactitud (n=388) <ul style="list-style-type: none"> -RM: 313 (80,7%) -PEM: 321 (82,7%) -Combinado PEM/RM: 316 (81,4%) AUC (n=367) <ul style="list-style-type: none"> -RM: 0.76 -PEM: 0.72 -Combinado PEM/RM: 0.84 VPP: <ul style="list-style-type: none"> - Biopsias guiadas por PEM: 17/31 (55%) - Biopsias guiadas por RM: 31/76 (41%) -Biopsias guiadas por PEM y RM: 30/40 (75%) 													
Comentarios sobre la calidad del estudio	Estudio prospectivo de pruebas diagnósticas. QUADAS-2:													
	Riesgo de sesgo													
	Preocupaciones sobre aplicabilidad													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Selección pacientes</th> <th>Prueba índice</th> <th>Referencia Estándar</th> <th>Diagrama de flujo</th> <th>Selección pacientes</th> <th>Prueba índice</th> <th>Referencia Estándar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>😊</td> <td>😊</td> <td>😊</td> <td>😞</td> <td>😊</td> <td>😊</td> <td>😊</td> </tr> </tbody> </table>	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar	Diagrama de flujo	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar	😊	😊	😊	😞	😊	😊
Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar	Diagrama de flujo	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar								
😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊								

ESTUDIO	MOON ET AL, 2013 (39)						
Diseño del estudio	Estudio unicéntrico de pruebas diagnósticas						
Tamaño muestral	40 mujeres con cáncer de mama						
Características de la población	Tecnología empleada: E-cam scintimammography pallet by Siemens. Media ± DE de edad de los pacientes: 52 ± 12 años. Gold estándar empleado: diagnóstico histológico o biopsia.						
Objetivo del estudio	Comparar la eficacia diagnóstica del PEM con el PET/TC y la RM en la estadificación inicial pre-quirúrgica de pacientes con cáncer de mama.						
Resultados: Estadificación	<ul style="list-style-type: none"> • Estadío T1a <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación patológica: 6 - Estadificación por PEM: 2 (33,3%) - Estadificación por RM: - • Estadío T1b <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación patológica: 1 - Estadificación por PEM: 1 (100%) - Estadificación por RM: 1 (100%) • Estadío T1c <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación patológica: 21 - Estadificación por PEM: 18 (87,5%) - Estadificación por RM: 19 (90,5%) • Estadío T2 <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación patológica: 11 - Estadificación por PEM: 8 (72,7%) - Estadificación por RM: 8 (72,7%) 		<ul style="list-style-type: none"> • Estadío T3 <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación patológica: 1 - Estadificación por PEM: - - Estadificación por RM: - • Estadío T4 <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación patológica: 0 - Estadificación por PEM: - - Estadificación por RM: - • Total <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación patológica: 40 - Estadificación por PEM: 29 (72,5%) - Estadificación por RM: 28 (70%) 				
Resultados: Focalidad lesión primaria	<ul style="list-style-type: none"> • Solitario <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación patológica: 33 - Detección por PEM: 32 - Detección por RM: 31 • Multifocal <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación patológica: 2 - Detección por PEM: 1 - Detección por RM: 1 		<ul style="list-style-type: none"> • Multicéntrico <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación patológica: 5 - Detección por PEM: 5 - Detección por RM: 4 • Total <ul style="list-style-type: none"> - Confirmación patológica: 40 - Detección por PEM: 38 (95%) - Detección por RM: 36 (90%) 				
Comentarios sobre la calidad del estudio	Estudio prospectivo de pruebas diagnósticas. QUADAS-2:						
	Riesgo de sesgo				Preocupaciones sobre aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar	Diagrama de flujo	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar
	☹	☹	☺	☹	☹	☹	☺

ESTUDIO	SCHILLING ET AL, 2011 (40)						
Diseño del estudio	Estudio unicéntrico de pruebas diagnósticas						
Tamaño muestral	239 mujeres con diagnóstico reciente de cáncer de mama. 208 participantes completaron el estudio. 182 participantes analizables.						
Características de la población	Tecnología empleada: Positron Emission Mammography by Naviscan Rango de edad de los pacientes: 59,7 ± 14,1 años. Gold estándar empleado: diagnóstico histológico o biopsia.						
Objetivo del estudio	Comparar las características de desempeño de la Mamografía por Emisión de Positrones (PEM), como imagen pre-quirúrgica y opción de planificación de lesiones índices e ipsilaterales en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama a través de biopsia.						
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer invasivo (n=137) <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad <ul style="list-style-type: none"> RM: 130 (95%) PEM: 128 (93%) • Carcinoma in situ (n=30) <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad <ul style="list-style-type: none"> RM: 25 (83%) PEM: 27 (90%) • Lesión alto riesgo (n=4) <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad <ul style="list-style-type: none"> RM: 2 (50%) PEM: 2 (50%) • Lesión benigna (n=11) <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad <ul style="list-style-type: none"> RM: 8 (73%) PEM: 6 (55%) 		<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones malignas/biopsias (n=40/67) <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad <ul style="list-style-type: none"> RM: 39/40 (98%) PEM: 34/40 (85%) • Especificidad <ul style="list-style-type: none"> RM: 13/27 (48%) PEM: 20/27 (74%) • Exactitud <ul style="list-style-type: none"> RM: 52/67 (78%) PEM: 54/67 (81%) • VPP <ul style="list-style-type: none"> RM: 39/53 (74%) PEM: 34/41 (83%) • VPN <ul style="list-style-type: none"> RM: 13/14 (93%) PEM: 20/26 (77%) 				
Comentarios sobre la calidad del estudio	Estudio prospectivo de pruebas diagnósticas. QUADAS-2:						
	Riesgo de sesgo				Preocupaciones sobre aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar	Diagrama de flujo	Selección pacientes	Prueba índice	Referencia Estándar
	☺	☹	☺	☺	☹	☺	☺

Anexo 3. Artículos excluidos

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Jodłowska E, Czepczyński R, Czarnywojtek A, Rewers A, Jarząbek G, Kędzia W, Ruchała M. The application of positron emission tomography (PET/CT) in diagnosis of breast cancer. Part II. Diagnosis after treatment initiation, future perspectives. <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> . 2016;20(3):205-9.	Artículo de revisión narrativa.
Berg WA. Nuclear Breast Imaging: Clinical Results and Future Directions. <i>J Nucl Med</i> . 2016 Feb;57 Suppl 1:46S-52S.	Artículo de revisión narrativa.
Hsu DF, Freese DL, Levin CS. Breast-Dedicated Radionuclide Imaging Systems. <i>J Nucl Med</i> . 2016 Feb;57 Suppl 1:40S-5S.	Artículo de revisión narrativa.
Narayanan D, Madsen KS, Kalinyak JE, Berg WA. Interpretation of positron emission mammography and MRI by experienced breast imaging radiologists: performance and observer reproducibility. <i>AJR Am J Roentgenol</i> . 2011 Apr;196(4):971-81.	No informa ninguno de los resultados considerados en la pregunta de investigación.
Narayanan D, Madsen KS, Kalinyak JE, Berg WA. Interpretation of positron emission mammography: feature analysis and rates of malignancy. <i>AJR Am J Roentgenol</i> . 2011 Apr;196(4):956-70.	No informa ninguno de los resultados considerados en la pregunta de investigación.
Fowler AM. A molecular approach to breast imaging. <i>J Nucl Med</i> . 2014 Feb;55(2):177-80.	Artículo de revisión narrativa sobre técnicas de imagen en mama.
Glass SB, Shah ZA. Clinical utility of positron emission mammography. <i>Proc (Bayl Univ Med Cent)</i> . 2013 Jul;26(3):314-9.	Artículo de revisión narrativa sobre técnicas de imagen en mama, incluyendo PEM.
Surti S. Radionuclide methods and instrumentation for breast cancer detection and diagnosis. <i>Semin Nucl Med</i> . 2013 Jul;43(4):271-80.	Artículo de revisión narrativa sobre técnicas de imagen en mama, incluyendo PEM.
Thakur ML, Zhang K, Berger A, Cavanaugh B, Kim S, Channappa C, Frangos AJ, Wickstrom E, Intenzo CM. VPAC1 receptors for imaging breast cancer: a feasibility study. <i>J Nucl Med</i> . 2013 Jul;54(7):1019-25.	No compara PEM con RM. Evalúa radiomarcador biomolecular del receptor VPAC1 utilizando PEM para el diagnóstico de cáncer de mama vs lesiones benignas.
Koolen BB, Aukema TS, González Martínez AJ, Vogel WV, Caballero Ontanaya L, Vrancken Peeters MJ, Vroonland CJ, Rutgers EJ, Benlloch Baviera JM, Valdés Olmos RA. First clinical experience with a dedicated PET for hanging breast molecular imaging. <i>Q J Nucl Med Mol Imaging</i> . 2013 Mar;57(1):92-100.	No compara PEM con RM. Evalúa el MAMMI-PEM comparado con PET/CT en pacientes con cáncer de mama estadíos II y III.
Wang CL, MacDonald LR, Rogers JV, Aravkin A, Haseley DR, Beatty JD. Positron emission mammography: correlation of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status and 18F-FDG. <i>AJR Am J Roentgenol</i> . 2011 Aug;197(2):W247-55.	No compara PEM con RM. Estudio retrospectivo que evalúa el PEM.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Koolen BB, Vidal-Sicart S, Benlloch Baviera JM, Valdés Olmos RA. Evaluating heterogeneity of primary tumor (18)F-FDG uptake in breast cancer with a dedicated breast PET (MAMMI): a feasibility study based on correlation with PET/CT. <i>Nucl Med Commun</i> . 2014 May;35(5):446-52	No compara PEM con RM. Evalúa heterogeneidad de captación del PEM en pacientes con cáncer de mama primario.
Raylman RR, Abraham J, Hazard H, Koren C, Filburn S, Schreiman JS, Kurian S, Majewski S, Marano GD. Initial clinical test of a breast-PET scanner. <i>J Med Imaging Radiat Oncol</i> . 2011 Feb;55(1):58-64.	No compara PEM con RM. Compara PEM con PET/CT. Sólo 5 pacientes incluidos.
O'Connor MK, Li H, Rhodes DJ, Hruska CB, Clancy CB, Vetter RJ. Comparison of radiation exposure and associated radiation-induced cancer risks from mammography and molecular imaging of the breast. <i>Med Phys</i> . 2010 Dec;37(12):6187-98.	No informa ninguno de los resultados considerados en la pregunta de investigación. Evalúa el riesgo de cáncer radio-inducido por otras técnicas de imagen molecular y en la mamografía.
Tafreshi NK, Kumar V, Morse DL, Gatenby RA. Molecular and functional imaging of breast cancer. <i>Cancer Control</i> . 2010 Jul;17(3):143-55.	Artículo de revisión narrativa sobre estudios de imagen en cáncer de mama.
MacDonald L, Edwards J, Lewellen T, Haseley D, Rogers J, Kinahan P. Clinical imaging characteristics of the positron emission mammography camera: PEM Flex Solo II. <i>J Nucl Med</i> . 2009 Oct;50(10):1666-75.	No compara PEM con RM. Estudio sobre características técnicas del equipo de PEM.
Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L, Koeninger A, Freudenberg LS, Hauth EA, Kimmig KR, Forsting M, Bockisch A, Antoch G. Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography. <i>J Nucl Med</i> . 2008 Aug;49(8):1215-22.	No compara PEM con RM. Compara PEM con el PET de cuerpo entero.
Raylman RR, Smith MF, Kinahan PE, Majewski S. Quantification of radiotracer uptake with a dedicated breast PET imaging system. <i>Med Phys</i> . 2008 Nov; 35 (11):4989-97.	No compara PEM con RM. Estudio de cuantificación de captación de diversos radiotrazadores en PET-DM.
Weinberg IN. Applications for positron emission mammography. <i>Phys Med</i> . 2006;21 Suppl 1:132-7.	Artículo de revisión narrativa.
Tafra L, Cheng Z, Uddo J, Lohbrano MB, Stein W, Berg WA, Levine E, Weinberg IN, Narayanan D, Ross E, Beylin D, Yarnall S, Keen R, Sawyer K, Van Geffen J, Freimanis RL, Staab E, Adler LP, Lovelace J, Shen P, Stewart J, Dolinsky S. Pilot clinical trial of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission mammography in the surgical management of breast cancer. <i>Am J Surg</i> . 2005 Oct;190(4):628-32.	No compara PEM con RM. No muestra datos de eficacia de RM, prueba realizada en 22,5% de los pacientes.
Rosen EL, Turkington TG, Soo MS, Baker JA, Coleman RE. Detection of primary breast carcinoma with a dedicated, large-field-of-view FDG PET mammography device: initial experience. <i>Radiology</i> . 2005 Feb;234(2):527-34.	No compara PEM con RM. Evalúa PEM en cáncer de mama primario.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Murthy K, Aznar M, Thompson CJ, Loutfi A, Lisbona R, Gagnon JH. Results of preliminary clinical trials of the positron emission mammography system PEM-I: a dedicated breast imaging system producing glucose metabolic images using FDG. J Nucl Med. 2000 Nov;41(11):1851-8.	No informa ninguno de los resultados considerados en la pregunta de investigación. Estudio de sensibilidad, especificidad del PEM.
Yu W.L. Sitt J.C.M. Fung S.Y. Tang A.P.Y. Recent advances and application of breast imaging in clinical practice. Hong Kong J Radiol. 2015; 18(2): 99-110.	Artículo de revisión narrativa.
Asensio del Barrio C, Marina Corro G, Alcázar Alcázar R y Rodríguez Garrido M. Efectividad diagnóstica de la PET en el cáncer de mama. Revisión sistemática y meta-análisis. IPE 60/09. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid, 2009.	No evalúa la prueba de interés (PEM). Sólo evalúa el PET-CT FDG en el cáncer de mama.
Eo JS, Chun IK, Paeng JC, Kang KW, Lee SM, Han W, Noh DY, Chung JK, Lee DS. Imaging sensitivity of dedicated positron emission mammography in relation totumor size. Breast. 2012 Feb;21(1):66-71	No compara PEM con RM. Compara PEM vs PET/CT.
Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, Loblano ME, Ross E, Amodei L, Tafra L, Adler LP, Uddo J, Stein W 3rd, Levine EA; Positron Emission Mammography Working Group. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression ("positron emission mammography") is highly accurate in depicting primary breast cancer. Breast J. 2006 Jul-Aug;12(4):309-23.	No compara PEM con RM. Compara PEM vs Imagen convencional en mujeres con cáncer de mama.
van Es SC, Venema CM, Glaudemans AW, Lub-de Hooge MN, Elias SG, Boellaard R, Hospers GA, Schröder CP, de Vries EG. Translation of New molecular Imaging Approaches to the Clinical Setting: Bridging the Gap to Implementation. J NuclMed. 2016 Feb;57 Suppl 1:96S-104S.	No evalúa la prueba de interés (PEM)
Adams EJ, Asua J, Conde Olasagasti JG, Erlichman M, Flynn K, Hurtado-Saracho I. On behalf of INAHTA. Positron Emission Tomography: Experience with PET and Synthesis of the Evidence. Stockholm: International Network of Agencies for Health Technology Assessment, 1999.	No evalúa la prueba de interés (PEM). Evalúa la evidencia de la técnica PET en sistemas públicos de salud e informes de agencias de evaluación de tecnología miembros de INAHTA.
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA Briefs Compilation. Volume 2, 2001-2002.	No evalúa la prueba de interés (PEM).
Koo HR, Moon WK, Chun IK, Eo JS, Jeyanth JX, Chang JM, Cho N, Kang KW. Background ¹⁸ F-FDG uptake in positron emission mammography (PEM): correlation with mammographic density and background parenchymal enhancement in breast MRI. Eur J Radiol. 2013 Oct;82(10):173842.	No compara PEM con RM. No evalúa eficacia diagnóstica de la PEM ni entre PEM y RM.
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA Briefs Compilation. Volume 6, 2005-2006.	No evalúa la prueba de interés (PEM).

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Caldarella C, Treglia G, Giordano A. Diagnostic performance of dedicated positron emission mammography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in women with suspicious breast lesions: a meta-analysis. Clin Breast Cancer. 2014 Aug;14(4):241-8.	No compara PEM con RM. Compara la PEM con varias pruebas diagnósticas. Los artículos que compara PEM con RM ya han sido seleccionados en nuestra búsqueda.
Pan L, Han Y, Sun X, Liu J, Gang H. FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Jul;136(7):1007-22.	No evalúa la prueba de interés (PEM).
Tejerina Bernal A, Tejerina Bernal A, Rabadán Doreste F, De Lara González A, Roselló Llerena JA, Tejerina Gómez A. Breast imaging: how we manage diagnostic technology at a multidisciplinary breast center. J Oncol. 2012;2012:213421.	Artículo de revisión narrativa.



Comunidad
de Madrid

Dirección General
de Infraestructuras Sanitarias
SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD

www.comunidad.madrid