

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA



**UTILIDAD DIAGNÓSTICA Y VARIABILIDAD
INTEROBSERVADOR DE LA ECOGRAFÍA EN EL
DIAGNÓSTICO DE LOS NÓDULOS SÓLIDOS
DE LA MAMA**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR D. JOSÉ MANUEL SANTANA MONTESDEOCA

DIRIGIDA POR EL DR. JOSÉ MARÍA LIMIÑANA CAÑAL

EL DIRECTOR

EL DOCTORANDO

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA 2007

A mi familia por haberme ofrecido los medios y apoyos necesarios para adquirir los conocimientos que me han permitido realizar esta tesis.

Al Dr. D. José María Limiñana Cañal, director de esta tesis.

Al Dr. D. Rafael Fuentes Pavón y a Dña. Patricia Alemán Flores por su ayuda en la recopilación de los datos.

Al Dr. D. Alfredo Gómez Arnáiz, por su ánimo y ayuda incondicional, su estimulante capacidad de trabajo y su lectura crítica.

A la Dra. Dña. María Dolores Fiuza Pérez por su lectura crítica.

Y finalmente al Ilre. Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas por la confianza depositada en el proyecto expresada en la concesión de una de las becas anuales de dicha institución.

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| ASPECTOS HISTÓRICOS DEL CÁNCER DE MAMA | 9 |
| FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA | 11 |
| CARCINOGENÉISIS | 11 |
| HISTOPATOLOGÍA | 13 |
| Carcinoma infiltrante de mama | 13 |
| Carcinoma “in situ” de mama | 15 |
| FACTORES DE RIESGO | 16 |
| MAGNITUD DEL PROBLEMA | 20 |
| EN ESTADOS UNIDOS Y LA UNIÓN EUROPEA | 20 |
| Cáncer | 20 |
| Cáncer de mama | 21 |
| EN ESPAÑA Y EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE CANARIAS | 22 |
| Cáncer | 22 |
| Cáncer de mama | 25 |
| PREVENCIÓN Y PROGRAMAS DE CRIBADO DE CÁNCER | 28 |
| PROGRAMAS DE CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA MEDIANTE MAMOGRAFÍA | 31 |
| LA RESONANCIA MAGNÉTICA Y LA ECOGRAFÍA COMO TÉCNICAS DE CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA | 36 |
| DESARROLLO HISTÓRICO DE LA ECOGRAFÍA MAMARIA | 39 |
| ESTANDARIZACIÓN DEL LÉXICO ECOGRÁFICO EN EL ESTUDIO DE LA MAMA | 45 |
| CRITERIOS DE STAVROS Y COLS | 46 |
| “BREAST IMAGING AND REPORTING DATA SYSTEM” (BI-RADS®) | 49 |
| PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS | 57 |
| MÉTODOS | 61 |

| | |
|---|-----------|
| TIPO DE ESTUDIO | 62 |
| EMPLAZAMIENTO | 62 |
| PACIENTES | 63 |
| VARIABLES | 65 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 67 |
| RESULTADOS | 69 |
| GLOBALES | 70 |
| EDAD | 70 |
| VALORACIÓN MAMOGRÁFICA | 70 |
| TAMAÑO DE LOS NÓDULOS | 72 |
| DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO | 73 |
| CRITERIOS DE STAVROS Y COLS | 74 |
| UTILIDAD DIAGNÓSTICA | 74 |
| Autor 1 | 74 |
| Autor 2 | 75 |
| Autor 3 | 75 |
| CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR | 76 |
| Criterios de malignidad | 76 |
| Criterios de benignidad | 77 |
| CRITERIOS PREDICTORES DE MALIGNIDAD | 78 |
| Autor 1 | 78 |
| Autor 2 | 79 |
| Autor 3 | 79 |
| SISTEMA BI-RADS®-ECOGRAFÍA | 81 |
| UTILIDAD DIAGNÓSTICA | 81 |
| Autor 1 | 81 |
| Autor 2 | 83 |
| Autor 3 | 85 |

| | |
|--|-----|
| CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR | 87 |
| CRITERIOS PREDICTORES DE MALIGNIDAD | 88 |
| Autor 1 | 88 |
| Autor 2 | 89 |
| Autor 3 | 89 |
| CATEGORÍA 4 | 91 |
| APORTACIÓN ADICIONAL DE LA ECOGRAFÍA | 91 |
| Autor 1 | 92 |
| Autor 2 | 93 |
| Autor 3 | 94 |
| DISCUSIÓN | 96 |
| GLOBALES | 97 |
| CRITERIOS DE STAVROS Y COLS | 99 |
| UTILIDAD DIAGNÓSTICA | 99 |
| CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR | 104 |
| CRITERIOS PREDICTORES DE MALIGNIDAD | 106 |
| SISTEMA BI-RADS®-ECOGRAFÍA | 107 |
| UTILIDAD DIAGNÓSTICA | 107 |
| CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR | 115 |
| CRITERIOS PREDICTORES DE MALIGNIDAD | 118 |
| CATEGORÍA 4 | 120 |
| APORTACIÓN ADICIONAL DE LA ECOGRAFÍA | 121 |
| CONCLUSIONES | 124 |
| TABLAS Y FIGURAS | 128 |
| BIBLIOGRAFÍA | 173 |

INTRODUCCIÓN

1. ASPECTOS HISTÓRICOS DEL CÁNCER DE MAMA

La mama es una glándula especialmente preparada para la producción y secreción de leche con finalidad nutricia para las crías. En este sentido su presencia es tan importante que permite la clasificación de las especies que la poseen como mamíferos. Sin embargo, si la única función de la mama femenina fuera la lactancia sus enfermedades tendrían mucha menos trascendencia que la que tienen.

En la mujer la mama representa mucho más que un órgano nutricio. Tal y como refiere Charles Gros, uno de los padres de la mamografía, “la mama cuando se humaniza se convierte en seno”. La mama también tiene connotaciones simbólicas y así ha representado la fecundidad en las Venus prehistóricas y el origen del universo en el mito de la Vía Láctea o en el de Isis en el Antiguo Egipto. También simboliza feminidad, belleza y erotismo, aspectos que han destacado el arte y la moda a través de los tiempos.

En lo referente a sus aspectos médicos la patología mamaria ya era conocida en el antiguo Egipto 1600 años antes de Cristo. En un papiro encontrado en Tebas en el año 1862 por Edwin Smith existía un capítulo titulado “Instrucciones en torno a tumores sobre las mamas” en el que se hace referencia al tratamiento de abscesos, traumatismos y heridas infectadas.

En la Grecia clásica Hipócrates (460-370 a.C.) fue el primero en describir el cáncer utilizando el término “karquinos” y “karquinoma”.

La primera extirpación quirúrgica de la mama de la que se tiene referencia la realizó Leonides, médico del primer siglo después de Cristo que trabajó en la escuela de Alejandría.

Galeno (131-201), la autoridad médica más importante anterior al Renacimiento, describía el cáncer como “una hinchazón con dilatación venosa parecida a la forma de las patas de un cangrejo”. Coincidió con Hipócrates en atribuirlo a un exceso de bilis negra, sustancia producida por el bazo y el estómago. Para curar el cáncer se debía extirpar el tumor y sus ramificaciones, a las que consideraba venas dilatadas llenas de bilis malsana.

Avicena (980-1037), jefe médico del Hospital de Bagdad, recomendaba la escisión completa del tumor con cauterización de la herida y una dieta rica en leche.

Ya en el Renacimiento cirujanos como Ambrose Paré (1510-1590) o Miguel Servet (1509-1553) consideraban que para curar el tumor además de la mama se debía extirpar el pectoral y los ganglios, lo que puede considerarse el germen de la mastectomía radical.

En el siglo XVIII Henri François Le Dran (1685-1770) contradijo por primera vez la teoría humoral de Galeno al considerar que el cáncer de mama en estadios iniciales era un proceso local y que su pronóstico empeoraba cuando aparecía la diseminación linfática.

A finales del siglo XIX William Halsted (1852-1922) desarrolló la técnica quirúrgica de la mastectomía, que sería utilizada durante más de ochenta

años, y a la que se han ido incorporando otros tratamientos durante el siglo XX como la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia.

Al mismo tiempo que fue evolucionando el tratamiento de las enfermedades de la mama otros médicos e investigadores, mediante la observación, establecieron las bases de la actual epidemiología de la patología mamaria. Así Bernardino Ramazzini en 1713 fue el primero en observar que el cáncer de mama era más frecuente en las religiosas que en las demás mujeres y Stevenson, en 1913, encontró que la tasa de mortalidad por cáncer de mama era más alta en las mujeres mayores de 45 años solteras que en las casadas. El primer estudio controlado de cáncer de mama lo realizó Lane-Clay en 1926, demostrando que existía predisposición familiar y diferencias en la historia matrimonial y reproductiva de las pacientes con cáncer de mama frente a las mujeres control.

En los 80 años que han pasado desde entonces se han logrado grandes avances en el conocimiento de los factores que influyen en el desarrollo de esta patología, así como en su diagnóstico y tratamiento.

2. FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

2.1. CARCINOGENÉISIS

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por la existencia de una proliferación anormal de células. Lo que le confiere la

característica de malignidad es su capacidad para invadir órganos y diseminarse a distancia.

El proceso de la carcinogénesis ocurre en pasos secuenciales¹. Comienza cuando se produce la exposición a un agente carcinogénico, lo que se denomina “iniciación”. Este proceso implica la presencia de un daño latente, que si no viene seguido de los pasos posteriores no da lugar a ningún crecimiento celular anormal. El paso siguiente se produce cuando un segundo agente estimula la manifestación del daño inicial y origina la aparición de un tumor detectable. A esta fase se la denomina “promoción”. Finalmente ocurrirá la división y la multiplicación de las células tumorales, fase que incluye los restantes estadios del desarrollo de una neoplasia y que se denomina “progresión”.

El cáncer también puede surgir como consecuencia de un acúmulo de alteraciones genéticas que interfieren en el control normal del crecimiento y la diferenciación celular. Estas alteraciones pueden deberse a la activación de protooncogenes o a la inactivación de genes supresores de tumores. Estudios citogenéticos han demostrado múltiples alteraciones cromosómicas en el 70% de los tumores de mama, si bien en la actualidad sólo un 5-10% de los mismos se pueden atribuir a mutaciones de genes con alta penetrancia y que se transmiten con un patrón de herencia autosómica dominante. La pérdida o inactivación de varios genes supresores que controlan el comportamiento de las células (P53, BRCA1, BRCA2...) puede iniciar el proceso de la carcinogénesis mamaria.

2.2. HISTOPATOLOGÍA

Históricamente el cáncer de mama se ha subdividido según signos anatomopatológicos y clínicos, entre los que se incluyen el tamaño del tumor, la afectación ganglionar y la presencia de enfermedad a distancia, lo que constituye la clasificación TNM.

Para perfeccionar esta clasificación se han evaluado varios factores anatomopatológicos como indicadores pronósticos de la evolución clínica, entre los que se encuentran el subtipo histológico, la gradación nuclear e histológica y la invasión linfática y/o vascular. La determinación más importante en el diagnóstico del cáncer de mama es la presencia o ausencia de infiltración tumoral, ya que implica la posibilidad de diseminación metastásica.

A. CARCINOMA INFILTRANTE DE MAMA

La clasificación histopatológica del carcinoma infiltrante de mama describe el aspecto microscópico del tumor y permite dividirlo en varios subtipos histológicos diferentes.

Tradicionalmente, los anatomatólogos han clasificado la mayoría de los carcinomas infiltrantes de mama, al menos el 90%, en los tipos ductal y lobulillar. El tipo ductal muestra nidos de células infiltrantes que forman pequeñas estructuras ductales. El tipo lobulillar presenta células aisladas que infiltran un estroma densamente fibroso rodeando estructuras ductales

normales, de manera que en el estudio microscópico se identifican como focos satélites situados a distancia variable de la masa tumoral principal. La supervivencia de las pacientes con ambos tipos de carcinomas es similar si equiparamos estadios y grados tumorales². De hecho, muchos carcinomas infiltrantes de mama presentan características histopatológicas de los dos tipos². La relevancia clínica específica del carcinoma lobulillar puro radica en su forma de inicio poco llamativa, en su tendencia a ser infradiagnosticado tanto por la exploración clínica, por la mamografía y la biopsia con aguja, así como por su patrón de infiltración que dificulta el estudio anatomopatológico de los bordes quirúrgicos².

Menos del 10% presentan un subtipo histológico con connotaciones pronósticas específicas como los carcinomas tubular, mucinoso y papilar. Estos tipos tumorales muestran característicamente un grado histológico bajo y una tasa de proliferación escasa, y suelen mostrar positividad intensa para los receptores estrogénicos³, presentando un mejor pronóstico que el resto de los carcinomas infiltrantes.

Existen pocos casos de carcinomas infiltrantes de mama con características mesenquimales⁴. Estos tumores pueden pertenecer a tres categorías. La primera está constituida por los tumores pobremente diferenciados que muestran una combinación de elementos histopatológicos de carcinoma y sarcoma y que actualmente se incluyen en el grupo de carcinomas metaplásicos de alto grado. Estas lesiones pueden presentar un patrón metastásico de sarcoma⁵. El segundo grupo está constituido por

tumores fusocelulares de bajo grado. Son básicamente mesenquimales, aunque también contienen elementos epiteliales, y se comportan como sarcomas de bajo grado^{6,7}. El tercer y último grupo es el constituido por los carcinomas pobremente diferenciados o de alto grado, que presentan extensas áreas de necrosis y algunas de sus células diferenciación epitelial y mesenquimal⁸.

B. CARCINOMA “IN SITU” DE MAMA

Desde un punto de vista conceptual, el carcinoma “in situ” es una fase localizada y preinfiltrativa del carcinoma de mama, de manera que su tratamiento es local, mediante cirugía, radioterapia o ambas, y no precisa de tratamiento quimioterápico sistémico. Sin embargo, recientemente, se ha producido un cambio en este axioma ya que se ha demostrado que la terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno impide o retrasa el inicio de la fase infiltrativa en las mujeres con antecedentes de carcinoma ductal “in situ”⁹.

En términos generales el carcinoma ductal “in situ” se puede dividir en comedo, con núcleos pleomórficos, mitosis y necrosis celular, y en no comedo, con los subtipos cribiforme, papilar y sólido, que carece de figuras mitóticas, de núcleos pleomórficos y de necrosis celular, y que tiene un pronóstico más favorable¹⁰.

El carcinoma lobulillar “in situ” generalmente se trata de un hallazgo histológico sin traducción radiológica ni expresión en el examen físico. Con frecuencia es multicéntrico y bilateral. Estudios clínicos en pacientes con

carcinoma lobulillar “in situ” sometidas a biopsias escisionales durante muchos años, demuestran que dicha lesión se comporta como un “marcador de riesgo”, ya que un 1% de sus portadoras desarrolla un carcinoma infiltrante cada año¹¹. Curiosamente el riesgo de desarrollar un cáncer invasivo es el mismo en ambas mamas y, en la mayoría de los casos, serán tumores ductales y no lobulillares.

A modo de resumen se puede decir que la mayoría de los carcinomas de mama se pueden contemplar como un espectro continuo que va desde los tumores pobremente diferenciados y biológicamente agresivos, constituidos por células epiteliales poco diferenciadas y por células con características mesenquimales, hasta los carcinomas tubulares muy bien diferenciados, que muestran un crecimiento lento y expresan receptores estrogénicos.

2.3. FACTORES DE RIESGO

Aunque la etiología de la mayoría de los tumores malignos es desconocida, actualmente hay identificados numerosos factores de riesgo. Algunos como la edad, el sexo o determinadas alteraciones hereditarias no pueden ser modificados, si bien existen otros muchos, considerados factores ambientales, cuya exposición puede eliminarse o al menos reducirse.

En el cáncer de mama, como sucede con la mayoría de los cánceres, la edad es un factor muy importante. De hecho, el 77% de los casos nuevos y el 84% de las muertes ocurren en mujeres mayores de 50 años.

Es un tumor que presenta una gran influencia hormonal. Muchos de los factores de riesgo establecidos (menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, edad tardía del primer parto, obesidad en mujeres posmenopáusicas...) suponen una mayor exposición de la glándula mamaria a los estrógenos circulantes¹². Se estima que cada año de retraso en la menarquia reduce el riesgo de cáncer de mama un 4% y que cada año de retraso en la menopausia aumenta el riesgo un 3%¹². También la terapia hormonal posmenopáusica parece que incrementa el riesgo de padecer esta neoplasia¹³. Las hipótesis propuestas para explicar la actuación de los estrógenos son controvertidas, y se basan en los efectos duales de los mismos al promover el crecimiento tanto de las células epiteliales de los conductos como de los precursores de los metabolitos mutagénicos^{14,15}.

Otros factores de riesgo descritos en la literatura incluyen la exposición precoz a altas dosis de radiaciones ionizantes, los campos electromagnéticos de muy baja frecuencia, la exposición a plaguicidas organoclorados, el tabaco, el alcohol, el sedentarismo, el alto consumo de grasas y el menor consumo de folatos¹⁶. También determinadas profesiones como trabajadoras sanitarias, empleadas de la industria química, farmacéuticas, profesoras, trabajadoras de telefonía y radio y peluqueras muestran una incidencia mayor, aunque es difícil separar la influencia que puedan tener factores específicamente ocupacionales del resto de los factores¹⁷.

El tejido mamario mamográficamente denso, caracterizado por un aumento de la proliferación de las células epiteliales y de fibrosis del

estroma, se ha mostrado como un factor de riesgo. Estudios de cohortes y de casos controles han descrito, tras ajustar los factores conocidos de riesgo de cáncer de mama, un aumento de entre el 1.8% y el 6% del riesgo de cáncer de mama en los patrones parenquimatosos mamográficos con elevada densidad en comparación con los de baja densidad¹⁸⁻²⁰. En el “Canadian Breast National Screening Study” se constató que un patrón mamográfico denso en más del 75% de la glándula mamaria visible en la mamografía aumentaba el riesgo de incidencia de hiperplasia sin atipias y de hiperplasia atípica y/o carcinoma “in situ”. Al comparar las mujeres con un patrón mamográfico denso con las que presentaban un patrón de baja densidad se observó que en las primeras existía un riesgo relativo de 13.85 (IC 95%: 2.65-72.49) de presentar hiperplasia sin atipias y de 9.21 (IC 95%: 1.66-51.48) de presentar hiperplasia atípica o carcinoma “in situ”²¹.

Finalmente, también los antecedentes familiares suponen un considerable aumento del riesgo de padecer un cáncer de mama, lo que ha llevado a investigar genes que puedan estar relacionados con el desarrollo de la enfermedad. Entre un 60% y un 80% de las mujeres con alteraciones en alguno de los dos principales genes de susceptibilidad (BRCA1 y BRCA2) padecerán un cáncer de mama a lo largo de su vida²². En estudios realizados con mujeres judías ashkenazis se ha observado que las pacientes con mutaciones en alguno de estos genes supresores presentan un riesgo de desarrollar un cáncer de mama contralateral metacrónico de un 30%. Sin embargo, estos dos genes sólo explican una pequeña proporción de los

casos familiares. Otros genes defectuosos que también parecen estar implicados en el desarrollo del cáncer de mama son el P53, el BARD1 y más recientemente el BRCA3 y el NOEY2.

Entre el 25 y el 30% de los cánceres de mama muestran positividad para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano HER2, una proteína que ayuda a controlar el crecimiento, la división y la reparación de las células. Se cree que juega un papel clave en la transformación de células sanas en cancerosas. Las investigaciones que se están realizando sugieren que las mujeres cuyos cánceres muestran positividad para el HER2 tienen una enfermedad más agresiva y un mayor riesgo de recurrencia²³. Esto ha llevado al desarrollo de drogas biológicas como el trastuzumab. Estudios recientes demuestran que añadir trastuzumab a pacientes con cáncer de mama positivo para el HER2 durante o después de la quimioterapia ayuda a prevenir la recurrencia del cáncer²⁴⁻²⁵, y que un año de tratamiento con trastuzumab tras finalizarla aumenta la supervivencia un 2.7% a los dos años²⁶. Por otro lado, la elevación de los niveles de HER2 en las pacientes con tumores previamente positivos para dicha proteína y que se encuentran libres de enfermedad, es un indicador muy potente de recurrencia de enfermedad²⁷.

A pesar de todo lo que se conoce hasta ahora la investigación etiológica del cáncer de mama debe continuar ya que los factores conocidos explicarían menos del 50% de todos los casos observados¹⁶.

3. MAGNITUD DEL PROBLEMA

El aumento de la incidencia de muchos tumores malignos, el envejecimiento de la población y la mayor supervivencia de los enfermos de cáncer debida a los avances diagnósticos y terapéuticos, han supuesto un aumento significativo del número de pacientes con esta patología, lo que determina la creciente importancia que tiene este grupo de enfermedades como problema de salud pública en nuestro país y en los de nuestro entorno.

3.1. EN ESTADOS UNIDOS Y LA UNIÓN EUROPEA

A. CÁNCER

Según los datos publicados por la “American Cancer Society” para el año 2007²⁸ casi uno de cada dos varones y una de cada tres mujeres desarrollarán un cáncer a lo largo de su vida en Estados Unidos²⁸, siendo la primera causa de muerte entre los hombres de 60 a 79 años y de las mujeres de 40 a 79 años²⁸.

Los últimos datos de incidencia de los que se dispone en Estados Unidos han sido publicados por la “American Cancer Society” y corresponden a los años 1997-2001²⁹. En la Unión Europea los datos sobre el cáncer son recogidos por la “European Network of Cancer Registries” y la “International Agency for Research on Cancer”. Los últimos datos publicados corresponden al año 1998 y a los quince países que ese año formaban la Unión Europea³⁰.

Al comparar las tasas de incidencia de cáncer en Estados Unidos (1997-2001) y en la Unión Europea (1998) ajustadas a la población mundial se observa que son superiores para ambos sexos en el país norteamericano, $406.6/10^5$ para los varones y $308.8/10^5$ para las mujeres en Estados Unidos y $283.3/10^5$ para los varones y $208.2/10^5$ para las mujeres en la Unión Europea.

Las tasas de mortalidad por cáncer también fueron superiores para ambos sexos en Estados Unidos, $152.6/10^5$ para los varones y $111.9/10^5$ para las mujeres por $111.9/10^5$ para los varones y $94.2/10^5$ para las mujeres en la Unión Europea.

Pero el cáncer no es sólo importante por la mortalidad que origina, sino por la morbilidad, secuelas y costes económicos y sociales que ocasiona. En su informe anual del año 2006, los “National Institutes of Health” (NIH) de Estados Unidos estimaron que los costes socioeconómicos producidos por el cáncer fueron más de 210000 millones de dólares, de los que casi 80000 millones se debieron a costes médicos directos, 19000 millones a la pérdida de productividad por absentismo laboral y, la parte más importante, 110000 millones a la pérdida de productividad debido a las muertes prematuras²⁸.

B. CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es uno de los más importantes en la práctica clínica debido a su frecuencia y a la posibilidad de realizar programas de cribado que permiten diagnosticarlo en estadios iniciales.

En la actualidad es el tumor más frecuente en las mujeres occidentales. Según el “Cancer National Institute” de Estados Unidos aproximadamente el 13.3% de las mujeres desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida, mientras que en los países de la Unión Europea la probabilidad de desarrollarlo antes de los 75 años es del 8%.

Las tasas de incidencia de cáncer de mama ajustadas a la población mundial fueron más altas en Estados Unidos que en la Unión Europea ($101.1/10^5$ y $67.5/10^5$ respectivamente), mientras que las de mortalidad fueron muy similares ($19.0/10^5$ y $19.6/10^5$ respectivamente)³⁰.

La incidencia del cáncer de mama sigue aumentando, a pesar de que la velocidad de incremento se ha ido reduciendo un 0.6% al año desde 1986, si bien la incidencia del cáncer de mama “in situ” ha aumentado un 6.1% anual durante el mismo periodo³¹.

3.2. EN ESPAÑA Y EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE CANARIAS

A. CÁNCER

Según el informe publicado en el año 2005 por el Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología, el cáncer es la segunda causa de muerte en España tras las enfermedades vasculares, suponiendo el 25.6% de todas las defunciones³². En Canarias el cáncer

también es la segunda causa de muerte tras las enfermedades vasculares, siendo responsable del 26.4% de todas las defunciones³³.

A nivel nacional el cáncer supuso casi medio millón de años potenciales de vida perdidos, el 35% del total, mientras que las enfermedades vasculares supusieron el 15.32%³³. En Canarias también supuso el mayor número de años potenciales de vida perdidos, casi 20000, equivalente al 30.17% del total, mientras que las enfermedades vasculares supusieron el 17.13%³³.

En España las tasas de incidencia de cáncer ajustadas a la población europea en el año 1998 fueron de 424.6/10⁵ para los varones y de 235.6/10⁵ para las mujeres. La tasa masculina se situó cercana a la media de la Unión Europea y es similar a la de países como Italia, Austria, Luxemburgo u Holanda. La tasa de incidencia en mujeres fue de las más bajas de los países de la Unión, siendo inferior sólo la de Grecia³⁰.

En el año 1993 se creó el Registro Poblacional de Cáncer de Canarias, que en sus primeros años de funcionamiento se ha centrado en las islas de Gran Canaria y Tenerife (aproximadamente el 86% de la población del archipiélago) y que ha permitido conocer el impacto de esta enfermedad en nuestra Comunidad Autónoma. Las tasas de incidencia de cáncer en Canarias ajustadas a la población europea para el período 1993-1996 fueron de 423.7/10⁵ para los varones y de 259.1/10⁵ para las mujeres³⁵. La tasa de los varones canarios fue similar a la media nacional para esos años mientras que la de las mujeres fue superior.

Las tasas de mortalidad ajustadas a la población europea en España fueron de $253.2/10^5$ para los varones y de $112.4/10^5$ para las mujeres. De modo similar a lo que ocurría con las tasas de incidencia, la tasa de mortalidad de los varones españoles se situó cercana a la media de la Unión Europea mientras que la de las mujeres fue la menor de todos los países³⁰.

En Canarias las tasas de mortalidad ajustadas a la población europea fueron de $281.7/10^5$ para los varones y de $138.4/10^5$ para las mujeres³⁵, valores superiores a los de la media nacional para esos años.

De un modo más gráfico podemos decir que en nuestra Comunidad Autónoma una de cada tres personas padecerá cáncer a lo largo de su vida y que una de cada cuatro morirá por esta causa³⁶.

En las últimas décadas se ha observado una tendencia ascendente en la mortalidad por cáncer en nuestra Comunidad Autónoma. Este incremento puede ser debido en parte a un aumento real de las tasas de incidencia en algunos grupos de edad y localizaciones tumorales y, por otra, a la mejora en el diagnóstico y certificación de las defunciones.

Por lo anteriormente expuesto podemos comprender por qué las neoplasias se han consolidado como uno de los problemas sociosanitarios de mayor importancia en España y en Canarias. Además, el impacto de las neoplasias sobre el entorno social de los enfermos es cada vez más importante.

Una aportación destacable en este aspecto ha sido realizada por el Servicio Canario de la Salud al incorporar los Grupos Relacionados con el

Diagnostico (GRDs) para calcular los costes de los pacientes con neoplasias, los cuales se estimaron en unos 200 millones de euros durante el período 1986-1996. Los costes directos se elevaron a casi 60 millones de euros representando un 28% del coste total, lo que supone el 5.1% del gasto sanitario en Canarias. Al separar los costes indirectos en los tres grupos que lo integran: pérdida de productividad por mortalidad anticipada, por incapacidad permanente y por absentismo laboral, observamos que el primero es el que ocasiona un coste mayor con casi 125 millones de euros, mientras que la incapacidad permanente y el absentismo laboral ocasionan un coste de unos 13 millones de euros cada uno. Asimismo, los 2950 fallecidos en 1998 supusieron casi 50000 años de vida perdidos (considerando las defunciones hasta los 84 años y la esperanza de vida como edad límite), unos 14000 años de vida productivos perdidos y más de 350000 días de baja laboral³⁷.

B. CÁNCER DE MAMA

Al igual que en el resto de los países occidentales, en España y en la Comunidad Autónoma de Canarias el cáncer de mama es el más frecuente de los tumores malignos en el sexo femenino.

En España representa casi el 26% de los cánceres diagnosticados en este sexo, seguido por el cáncer colorrectal con un 15%³⁰. En Canarias representa casi el 30% seguido también por el de colon con un 12%³⁵. Dicho en otros términos, un cáncer de cada tres diagnosticado en mujeres es de

mama. El riesgo acumulado que tiene una mujer en Canarias de padecer cáncer de mama antes de los 74 años es del 6.39%, es decir 1 de cada 16 va a desarrollar cáncer de mama antes de cumplir los 74 años de edad. Estas cifras sitúan a Canarias por encima de la media nacional y por debajo de la media de la Unión Europea³⁸. Además es el cáncer más frecuente en todos los grupos de edad por encima de los 14 años, siendo el responsable del 15% de los cánceres en las mujeres entre 15 y 34 años, del 38% entre las de 35 y 64 años y del 24% entre las mayores de 65 años³⁵.

En España la tasa de incidencia de cáncer de mama ajustada a la población europea en el año 1998 fue de 66.8/10⁵, la menor de la Unión Europea, y la de mortalidad de 22.2/10⁵, la segunda menor tras la griega³⁰.

Las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de mama en la Comunidad Autónoma Canaria en el año 1996 ajustadas a la población europea fueron de 80.1/10⁵ y de 28.3/10⁵ respectivamente. Estas cifras fueron superiores a las mostradas por el conjunto del estado español y similares a las de países como Italia o Austria. Debe señalarse también que existieron diferencias en los valores de las tasas entre las dos provincias canarias, siendo superiores las de la provincia oriental. En relación al resto de las provincias españolas, Las Palmas presentó la tasa ajustada más alta del estado, con un valor de 30.89/10⁵ en el periodo 1978-1992, siendo la de Santa Cruz de Tenerife de 21.79/10⁵ y la de España de 21.61/10⁵ para este mismo periodo³⁵.

La mortalidad por cáncer de mama en España comenzó a descender en el año 1992 a un ritmo del 2% anual. Si bien esta disminución ha afectado a todas las comunidades autónomas, el inicio se ha producido en diferentes momentos. Navarra fue en 1990 la primera en implantar un programa de diagnóstico precoz y, ha sido precisamente allí, donde el descenso de la mortalidad ha sido más importante, un 8% anual a partir de 1995. Este mismo efecto se ha producido en otros países donde se han puesto en marcha programas de cribado, en los que inicialmente se produce un aumento de la tasa de incidencia y posteriormente un descenso de la mortalidad.

La supervivencia media del cáncer de mama en España a los 5 años de su diagnóstico es del 78% (76% de media en la Unión Europea) según el estudio "European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients" (EUROCARE-3) publicado en el año 2003. Por ello la mortalidad ha perdido validez para valorar este tumor, aunque sigue siendo el único indicador disponible para estudiar la variabilidad geográfica dentro y fuera de nuestro país. A nivel internacional las grandes diferencias observadas hace medio siglo en la mortalidad por este tumor tienden a desaparecer, existiendo en la actualidad un patrón mucho más homogéneo. En España no existe un patrón geográfico claro, destacando solamente la provincia de Las Palmas como área de mayor mortalidad³².

4. PREVENCIÓN Y PROGRAMAS DE CRIBADO DE CÁNCER

Las diversas estrategias utilizadas para controlar el cáncer inciden en los distintos aspectos de su evolución y tienen como objetivos disminuir la incidencia mediante cambios en aquellos factores de riesgo asociados a su desarrollo (prevención primaria), diagnosticarlo antes de que se manifieste clínicamente con la finalidad de ofrecer un tratamiento precoz que permita mejorar su pronóstico (prevención secundaria) y tratarlo adecuadamente para mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad (prevención terciaria).

La prevención primaria implica conocer los factores relacionados con el desarrollo de la enfermedad. A pesar de los avances realizados, de momento sólo existen determinantes del riesgo para la mitad de los cánceres³⁹. El 35% de las muertes por cáncer en el mundo son atribuibles hasta nueve factores de riesgo potencialmente modificables, siendo los más importantes: el tabaco, el alcohol, la exposición solar, la dieta, la obesidad, agentes infecciosos y sustancias cancerígenas. Estos dos últimos incluyen desde factores como la contaminación ambiental o la contaminación del agua de beber a 29 carcinógenos ocupacionales reconocidos por la “International Agency for Research on Cancer”⁴⁰.

El cribado, como actividad de prevención secundaria, también es un método eficaz para controlar el cáncer. El cribado organizado de un cáncer sólo debe ofrecerse si se ha demostrado que disminuye la mortalidad

específica de la enfermedad o su incidencia en estado avanzado, si se conoce bien su balance de riesgos y beneficios, y si la relación coste-eficacia resulta aceptable. Puesto que el cribado supone realizar pruebas a personas sanas para detectar la presencia de enfermedades que aún no provocan síntomas, sólo debe realizarse en el marco de programas organizados, con garantía de calidad a todos los niveles y facilitando a la población una adecuada información sobre los riesgos y los beneficios, de manera que cada ciudadano decida por sí mismo si participa o no en los mismos. Los programas de cribado poblacionales ofrecen claras ventajas sobre la detección oportunista como el control de calidad de las pruebas, los circuitos específicos de derivación de pacientes para confirmación diagnóstica y tratamiento y la evaluación global de los resultados.

Sin embargo, el cribado puede tener también efectos secundarios adversos para la población sometida a las pruebas como la ansiedad, la yatrogenia debida a las intervenciones médicas innecesarias en caso de resultados positivos erróneos y los retrasos en la detección de la enfermedad en caso de diagnóstico negativo equivocado.

Los beneficios que un programa de cribado tiene para la población y para la salud pública sólo pueden conseguirse con una elevada participación y un adecuado diagnóstico y tratamiento, por lo que los responsables sanitarios deben ser muy conscientes de los riesgos potenciales y de los beneficios antes de ponerlo en marcha. En la tabla 1 se presentan las recomendaciones

del Consejo Asesor sobre Ética de Dinamarca para los programas de cribado⁴¹.

En el año 2000 El “Advisory Committee on Cancer Prevention” recomendó a los estados miembros de la Unión Europea las siguientes pruebas de cribado⁴²:

- Cribado de las anomalías del cuello del útero mediante citología cérvico-vaginal que debe empezar entre los 20 y los 30 años⁴³.
- Cribado del cáncer de mama en mujeres de 50 a 69 años mediante mamografía de acuerdo con la “Guía europea de garantía de calidad del cribado mamográfico”.
- Cribado del cáncer colorrectal en varones y mujeres de 50 a 74 años mediante sangre oculta en heces.

Existen otras pruebas de cribado de cáncer que, aunque se realicen a petición del interesado, no están recomendadas para un cribado de base poblacional, ya que aún no han demostrado claramente sus beneficios en cuanto a la reducción de la mortalidad específica de la enfermedad o al aumento de la supervivencia. Si bien estas pruebas pueden aportar beneficios a título individual también pueden producir efectos adversos tanto a nivel personal como para el sistema sanitario en general al producir una carga económica adicional. Entre las pruebas de cribado que se están evaluando actualmente están las siguientes⁴²:

- Prueba del antígeno específico prostático para el cáncer de próstata.
- Mamografía en mujeres de 40 a 49 años para el cáncer de mama.

- Prueba inmunológica de sangre oculta en heces para el cáncer colorrectal.
- Colonoscopia flexible para el cáncer colorrectal.

4.1. PROGRAMAS DE CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA MEDIANTE MAMOGRAFÍA

Hasta llegar al consenso actual recogido en la “Guía europea de garantía de calidad del cribado mamográfico”⁴⁴ se han realizado múltiples estudios, algunos con resultados contradictorios.

En la década de los 60 ya se aceptaba, por los datos observados en la práctica clínica, que las mujeres con cáncer de mama diagnosticadas en un estadio precoz tenían mejor pronóstico que las diagnosticadas cuando su enfermedad estaba avanzada, por lo que se promovió la autoexploración mamaria y la exploración periódica por los profesionales sanitarios. Varios estudios mostraron que en estas mujeres se detectaban más tumores localizados y que tenían mayor supervivencia, aunque había dudas acerca de la validez de los resultados por la posibilidad de sesgos y de que fuesen extrapolables a la población general. Estos hechos, unidos al desarrollo de la mamografía como método que permitía diagnosticar cánceres no detectables en la exploración física, condujeron a que se pusiera en marcha el primer estudio prospectivo aleatorio para el cribado del cáncer de mama⁴⁵. El objetivo principal del estudio era saber si la mamografía y la exploración

física periódica contribuían a reducir la mortalidad por cáncer de mama. Desde entonces se han realizado nueve grandes ensayos clínicos sobre la mamografía de cribado en Estados Unidos (Nueva York 1963), Suecia (Malmö 1976, Kopparberg-Östergötland 1977-1978, Estocolmo 1981, Gotemburgo 1982), Gran Bretaña (Edimburgo 1978, Reino Unido 1991) Canadá (Canadá 1980) y Singapur (Singapur 1994), con un rango de seguimiento que varía entre los 12 y 20 años⁴⁶⁻⁵².

El debate sobre la calidad de la evidencia científica en relación con el cribado del cáncer de mama llegó a uno de sus momentos álgidos en los años 2000 y 2001 con la revisión sistemática de la Colaboración Cochrane⁵³. En sendos artículos publicados por "The Lancet" en los años 2000 y 2001, dos autores daneses vinculados a dicha colaboración consideraron metodológicamente inaceptables cinco de los siete ensayos clínicos que incluía la revisión. En el metanálisis publicado con los dos estudios que ellos consideraban aceptables no se podía afirmar que el cribado fuera beneficioso para reducir la mortalidad⁵⁴⁻⁵⁵. El propio grupo Cochrane mostró su sorpresa por la publicación de estos resultados, pues consideraba que el proceso aún se encontraba en revisión ya que no se había logrado un acuerdo final sobre la metodología y el análisis de los resultados. Los puntos de mayor discrepancia eran la valoración del impacto del cribado en la agresividad terapéutica y la necesidad de incluir todos los ensayos clínicos. Posteriormente se han realizado metanálisis incluyéndolos todos, llegándose

a la conclusión de que el cribado podría reducir la mortalidad entre un 20% y un 35% en el grupo de mujeres entre 50 y 69 años⁵⁶⁻⁵⁷.

En el año 2006 la Colaboración Cochrane presentó una nueva revisión sistemática⁵⁸. En ella se llega a la conclusión de que el cribado de cáncer de mama reduce la mortalidad un 15% pero produce un sobrediagnóstico y un sobretratamiento del 30%. De cada 2000 mujeres incluidas en el cribado durante 10 años sólo una prolongaría su vida y 10 mujeres sanas habrían recibido tratamiento innecesariamente. Para estos autores no está claro si el cribado produce más perjuicios que beneficios, si bien en la revisión realizada no se establecen diferencias por grupos de edad.

Dos revisiones sistemáticas realizadas por la “Agency for Healthcare Research and Quality” para la “US Preventive Services Task Force” y por un grupo de trabajo bajo los auspicios de la “International Agency for Research on Cancer” dependiente de la Organización Mundial de la Salud concluyeron, después de una revisión detallada de la calidad metodológica de los ensayos, que el cribado mamográfico es eficaz para reducir la mortalidad por cáncer de mama para las mujeres de 50 a 69 años con una relación coste efectividad aceptable, pero que la eficacia es limitada para las mujeres de 40 a 49 años⁵⁹. Las mujeres de éste último grupo tienen una menor incidencia de la enfermedad, un tejido mamario más denso, lo que puede disminuir la sensibilidad de la mamografía, y tumores con crecimiento más rápido y comportamiento más agresivo^{56,60}. De hecho, la densidad mamaria es un factor que influye en la utilidad diagnóstica de la mamografía variando su

sensibilidad y especificidad. La sensibilidad varía del 63% en las mamas con patrón denso al 87% en las que tienen patrón graso y la especificidad del 89 al 97% respectivamente⁶⁰. En el grupo de 40 a 49 años la decisión de realizar el cribado mamográfico debe ser ponderada entre el médico y la mujer tras analizar los riesgos, beneficios y las circunstancias particulares de cada caso.

Pocos ensayos clínicos han incluido a mujeres mayores de 70 años. La sensibilidad y la especificidad de la mamografía de cribado son mayores en este grupo de edad^{56,60}, si bien el cribado puede no ser útil en mujeres con alta morbilidad o esperanza de vida inferior a 5 años^{56,61}. Sin embargo, si una mujer de este grupo de edad tuviese buena calidad de vida y fuese subsidiaria de tratamiento en caso de detectársele un cáncer de mama debería continuarse con el cribado. Como en el grupo menor de 50 años, la decisión debe ser individualizada en cada caso.

Desde el inicio de los programas de cribado en la década de los 60 ha existido controversia sobre si la exploración mamaria, realizada como parte del programa de cribado, aumenta la posibilidad de detectar carcinomas invasivos. Algunos autores han estudiado su influencia en función de la edad de las pacientes y de la densidad mamaria⁶². La mayoría de los estudios coinciden en que la exploración mamaria conjuntamente con la mamografía aumentan la sensibilidad para detectar carcinomas invasivos en todos los grupos de edad, desde un 1.8% en mujeres de 60 a 69 años con mamas con patrón graso hasta un 6.8% en mujeres de 50 a 59 años con mamas con

patrón denso. No obstante, aunque la exploración mamaria aumenta la sensibilidad, disminuye la especificidad y el valor predictivo positivo, disminución más acusada en las mujeres con patrón glandular denso^{62,63}. Tanto la “US Preventive Services Task Force” como la “American Cancer Society” recomiendan a los clínicos que informen a las mujeres de los potenciales riesgos y beneficios de incluir la exploración mamaria en un examen de cribado debido a que no hay suficientes evidencias que apoyen la inclusión de rutina de la autoexploración ni de la exploración realizada por un profesional en los programas de cribado mamográficos⁶⁴. Recientemente ha sido publicado un estudio realizado en unas 60000 pacientes asintomáticas en el que la exploración realizada por profesionales sanitarios especialmente entrenados permitió detectar 14 cánceres ocultos en la mamografía. El coste aproximado de cada uno de ellos fue de unos 92000 €⁶⁵, por lo que deben ser los profesionales sanitarios y los políticos, como representantes elegidos por la sociedad, los que determinen si este costo es asumible por un sistema público con recursos limitados como el nuestro.

Ante la importancia social y sanitaria de este problema de salud, la Comunidad Autónoma de Canarias puso en marcha en el año 1999 el Programa de Diagnóstico Precoz del Cáncer de Mama dirigido a mujeres entre 50 y 64 años, ampliándolo en 2005 hasta los 69 años de acuerdo con las recomendaciones del programa “Europa contra el Cáncer”. Los objetivos del programa están recogidos en la tabla 2. La prueba básica de cribado es la mamografía bilateral en doble proyección, craneocaudal y oblicua medio

lateral, con carácter bienal independientemente de los factores de riesgo. Los radiólogos del programa realizan una lectura a “doble ciego”. En caso de concordancia se establece la conducta correspondiente, si hay disparidad se realiza una tercera lectura de consenso y si aún así no se llega a un consenso prevalece el diagnóstico más severo. La doble lectura incrementa la sensibilidad para detectar carcinomas entre un 6.2% y un 10.9% y disminuye la especificidad en un 1.8%⁶⁶.

La exploración física sólo se realiza si la mujer refiere alguna sintomatología, tiene antecedentes familiares o existen hallazgos mamográficos que lo justifiquen. Las lecturas mamográficas y la toma de decisiones se realiza según el sistema “Breast Imaging Report and Data System” (BI-RADS[®]) del “American College of Radiology”. La conducta a seguir está determinada por un protocolo diagnóstico en función de la categoría asignada a la mamografía.

4.2. LA RESONANCIA MAGNÉTICA Y LA ECOGRAFÍA COMO TÉCNICAS DE CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA

A pesar de las limitaciones reseñadas, la mamografía continúa siendo la única técnica aceptada internacionalmente para el cribado del cáncer de mama, si bien otras técnicas están siendo objeto de estudio⁶⁷. La resonancia magnética y la ecografía están aprobadas con fines diagnósticos por la “Food

and Drug Administration” y son ampliamente utilizadas como complemento al estudio mamográfico.

La mayoría de los estudios publicados muestran que la sensibilidad de la resonancia magnética es mayor que la de la mamografía, la ecografía y la de ambas técnicas conjuntamente⁶⁸⁻⁷⁴. Se han realizado estudios para valorar la utilidad de la resonancia magnética como método de cribado en mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama, pero no en la población general. El de mayor tamaño, que incluyó 1909 mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, mostró una sensibilidad para la exploración mamaria, la mamografía y la resonancia magnética del 18%, 40% y 71% respectivamente. La especificidad obtenida fue del 98%, 95% y 90% respectivamente⁷². El alto coste de la técnica, aproximadamente diez veces el de la mamografía, su complejidad, al requerir largas exploraciones y el uso de contraste intravenoso, y su escasa disponibilidad no permiten plantear en la actualidad su utilización como técnica de cribado en la población general.

La ecografía se usa frecuentemente como técnica complementaria para estudiar una imagen o un área dudosa en una mamografía realizada previamente⁷⁵. Si bien existen múltiples datos sobre la ecografía utilizada con fines diagnósticos, hasta el momento los pocos estudios de cribado están limitados a mujeres con patrón glandular denso en el estudio mamográfico realizado previamente o que presentan un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama^{56,76}. Aunque la ecografía puede detectar hasta 3 o 4 cánceres adicionales por cada mil mujeres con riesgo aumentado de padecer

la enfermedad, tampoco hay datos sobre su utilidad en la población general^{72,75,77-79}.

Con el apoyo de los “National Institutes of Health” de Estados Unidos y la fundación AVON y con la supervisión del “American College of Radiology Imaging Network” se comenzó en el año 2004 un estudio multicéntrico que tiene como objetivo valorar la eficacia del cribado del cáncer de mama mediante ecografía. El objetivo principal es determinar si ésta puede identificar cánceres ocultos en la mamografía y si los resultados son reproducibles en los diferentes centros^{80,81}. Se incluyeron en el estudio 2808 mujeres asintomáticas con patrón mamario denso y con alto riesgo de padecer cáncer de mama (tabla 3) a las que se les realizará una mamografía y una ecografía de cribado durante tres años, las cuales serán interpretadas independientemente y de forma conjunta. Para asegurar la aptitud de los investigadores el “American College of Radiology” realiza controles anuales a todos los participantes en el proyecto.

Si se confirmase que la ecografía detecta carcinomas invasivos no visibles en la mamografía y que los costos y los riesgos de este estudio adicional son razonables^{81,82}, parece oportuno que a las mujeres con mamas densas y riesgo aumentado de padecer un cáncer de mama se les ofrezca un estudio ecográfico complementario.

Hasta llegar a este punto, en el que la comunidad médica se está planteando la inclusión de la ecografía como técnica de cribado en estas pacientes, esta técnica ha pasado por múltiples altibajos, tomando un

impulso definitivo en la década de los 90 con la aparición de los equipos digitales y el desarrollo de criterios diagnósticos estandarizados.

5. DESARROLLO HISTÓRICO DE LA ECOGRAFÍA MAMARIA

El examen radiológico de la mama comenzó en los años 50 y desde entonces ha mejorado tanto que se ha convertido en una prueba habitual complementaria del examen físico.

La preocupación por la posible inducción de carcinomas de mama a consecuencia de la radiación ionizante⁸³ propició el desarrollo de mamógrafos que permitían realizar mamografías con bajas dosis de radiación al mismo tiempo que estimuló el desarrollo de otras técnicas diagnósticas que no usasen radiaciones ionizantes. Surgieron la xeromamografía, los radioisótopos, la ecografía, el doppler, la tomografía computerizada y la resonancia magnética. Por la ausencia de radiaciones ionizantes, accesibilidad y bajo coste la ecografía es la que ha despertado un mayor interés.

El uso de los ultrasonidos para examinar la mama fue descrito por primera vez por Wild y Neal en 1951⁸⁴. Los primeros artículos que demostraban la posibilidad de diferenciar quistes de lesiones sólidas en modo A fueron publicados por Wild y Reid en 1952⁸⁵, Howry y cols. en 1954⁸⁶, Jellins y cols. en 1971⁸⁷ y Kobayashi en 1975⁸⁸. Para realizar la

exploración se colocaba a las pacientes en decúbito prono o sentadas con las mamas sumergidas en un tanque de agua, obteniendo imágenes seriadas a intervalos variables, normalmente 3 mm, desde la parte superior a la inferior de las mismas. Se realizaban aproximadamente de 45 a 60 cortes ecográficos por mama por lo que la exploración era lenta, larga y costosa.

En el año 1977 Baum y Kobayashi^{89,90} describieron la apariencia ecográfica en escala de grises con imagen estática de los quistes, los fibroadenomas, los lipomas y los carcinomas. Kobayashi⁹⁰ utilizó cinco características del patrón ecográfico para estudiar las lesiones: ecogenicidad interna, ecogenicidad de los bordes, presencia de sombra posterior, tamaño y localización de la lesión y características del tejido que la rodeaba. Baum⁸⁹ planteó la necesidad de identificar patrones de benignidad y malignidad que permitiesen diferenciar las lesiones sólidas. Un año más tarde se publicaron los primeros artículos que mostraban la utilidad de la ecografía para valorar lesiones palpables y determinar su naturaleza sólida o quística con mayor fiabilidad que el resto de las técnicas conocidas, permitiendo detectar ductos dilatados, galactoceles, hematomas...⁹¹

A principios de los años 80 se generalizó el uso de la ecografía de escala de grises con equipos de imagen estática y se publicaron múltiples estudios que valoraban la utilidad de la misma en la patología mamaria. Algunos autores propusieron que la ecografía se utilizase como primera técnica diagnóstica en lesiones palpables detectadas en pacientes embarazadas o menores de 30 años, realizando una mamografía posteriormente sólo si en la

ecografía se observaban lesiones sospechosas de malignidad. La ecografía permitía un diagnóstico de certeza sin el uso de radiaciones ionizantes y eliminando, en la mayoría de los casos, la necesidad de biopsia⁹². Además se publicaron los primeros artículos que intentaban identificar criterios ecográficos que permitiesen diferenciar si una masa sólida mamaria era benigna o maligna⁹³.

A mediados de los años 80 ya se comparaba la utilidad de la exploración física, la mamografía y la ecografía para detectar carcinomas de mama. Para algunos autores⁹⁴ la ecografía, además de diferenciar lesiones quísticas de masas sólidas, permitía identificar tumores no visibles en la mamografía, si bien la consideraban una exploración lenta, laboriosa, cara y carente de criterios estandarizados para el equipo técnico, para la forma de realizar la exploración y para el diagnóstico. Otros, sin embargo, propugnaban que la ecografía sólo era capaz de detectar tumores palpables⁹⁵, que sólo era útil para confirmar el diagnóstico de quiste simple en lesiones observadas en la exploración física o en la mamografía⁹⁶, o que los signos utilizados para identificar tumores también podían ser visibles en el tejido mamario normal^{95,97}. En esos años la ecografía también comenzó a utilizarse para localizar lesiones no palpables detectadas por mamografía y que requerían biopsia quirúrgica para descartar su malignidad^{95,98}.

En el año 1985 se produjo un salto cualitativo al publicarse los primeros estudios realizados con ecógrafos en tiempo real, en los que se evaluaba su utilidad para el diagnóstico de las lesiones palpables en la mama. La

diferencia con respecto a los estudios con equipos de imagen estática era que, mientras en éstos el transductor era mantenido con una de las manos y se desplazaba sobre la zona a estudiar, en los nuevos la imagen se observaba en un monitor en tiempo real. Entre la paciente y el transductor se colocaba una bolsa de agua que permitía la transmisión del sonido y, aunque las imágenes congeladas en el monitor no tenían la misma calidad que las obtenidas anteriormente, la lesión podía ser apreciada en las tres dimensiones del espacio y en tiempo real, lo que permitía estudiarla mejor y disminuir el tiempo de exploración. Sin embargo, también se reconocían las limitaciones de la nueva técnica para detectar algunos carcinomas o para diferenciar las lesiones benignas de las malignas^{99,100}.

A finales de los años 80 se comienzan a utilizar los transductores de alta frecuencia para el estudio de la mama (7,5-11 MHz), mejorando tanto la resolución espacial como el contraste de las imágenes¹⁰¹⁻¹⁰³. En la búsqueda de características de las imágenes que permitiesen diferenciar las lesiones benignas de las malignas algunos autores observaron que en los carcinomas predominaba el diámetro anteroposterior sobre el transversal, mientras que en los fibroadenomas ocurría lo contrario¹⁰²⁻¹⁰⁴. Esto permitió describir el aspecto típico del fibroadenoma, el tumor sólido benigno más frecuente de la mama, como una lesión homogéneamente hipoecoica, de forma ovoide, de contornos definidos y de diámetro mayor paralelo a los planos de los tejidos mamarios¹⁰².

A principios de los años 90 se publicaron las primeras revisiones y actualizaciones que intentaban unificar criterios sobre las indicaciones de la ecografía en la patología mamaria^{101,106,107}. Todas destacaban que, aunque la ecografía era útil en el estudio de la mama, el costo derivado de la exploración ecográfica adicional sólo estaría justificado si aportase información que modificase la actitud que iba a tomarse con la paciente. Por lo tanto, si los hallazgos mamográficos sugerían seguimiento o biopsia no debía hacerse un estudio ecográfico adicional. Además referían que la ecografía presentaba tasas altas de falsos positivos y negativos^{94,96,97,108,109}, que no permitía diferenciar correctamente las lesiones benignas de las malignas^{94,100,110}, que no podía detectar microcalcificaciones⁹⁷, en ocasiones el único signo de la existencia de un carcinoma, y que las lesiones con un alto contenido graso eran difíciles de identificar¹⁰⁵.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto la opinión generalizada de la comunidad científica a mediados de la década de los 90 era que la ecografía era apropiada para diferenciar quistes de masas sólidas, valorar una masa palpable no visible en una mamografía con patrón glandular denso, evaluar inicialmente una masa palpable en una mujer menor de 30 años, estudiar densidades asimétricas observadas en una mamografía, confirmar la sospecha de absceso mamario, completar la valoración de una lesión que por su localización no puede ser estudiada adecuadamente en la mamografía, detectar adenopatías y servir de guía para procedimientos intervencionistas. Por el contrario, no estaba indicado su

uso para diferenciar masas sólidas benignas de malignas, como técnica de cribado en las mamas densas asintomáticas ni para el estudio rutinario después de una mamoplastia, una resección segmentaria o radioterapia¹¹¹.

Posteriormente se produjo una importante mejora de la resolución de los equipos en modo B con transductores de frecuencias superiores a 13 Mhz y la utilización de los armónicos^{112,113}, también se generalizó la posibilidad de hacer estudios “duplex Doppler”, surgieron nuevos métodos Doppler más sensibles como el “power Doppler” y se desarrollaron los contrastes ecográficos de primera y de segunda generación. De este modo, desde principios de los años 90 comenzó a utilizarse el Doppler, tanto el “duplex Doppler” como el “Doppler color”, para el estudio de las lesiones mamarias con la esperanza de que ayudasen a diferenciar las lesiones benignas de las malignas. Los tumores malignos estimulan la formación de vasos tortuosos con paredes finas, carentes de capa muscular, y con ramificaciones que siguen una disposición anómala y que suelen presentar fístulas arteriovenosas^{114,115}. Además, recientemente, se ha descrito una estrecha relación entre la angiogénesis y el potencial de crecimiento tumoral y la posibilidad de metastatizar precozmente¹¹⁶. La práctica clínica es tan variable que mientras algunos autores obtienen una especificidad del 100% para detectar lesiones malignas usando el “duplex Doppler” al detectar en todas un flujo de baja resistencia¹¹⁷, otros sólo obtienen sensibilidades del 69% y especificidades del 59%¹¹⁸. Cosgrove y cols.¹¹⁹ estudiaron las masas sólidas mayores de un centímetro con Doppler color, detectando vasos en el centro

de la masa, en su periferia o en los tejidos adyacentes. Sólo detectaron flujos de alta velocidad en los carcinomas, pudiendo diferenciar lesiones benignas de malignas con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 97%. Estos resultados no han podido ser reproducidos posteriormente.

En los últimos años se han estabilizado las innovaciones técnicas en el campo de los ultrasonidos. La industria ha centrado sus expectativas en la tomografía computarizada con multidetectores y en la resonancia magnética funcional y de alto campo. Sin embargo, no se ha generalizado el uso de los contrastes ecográficos para el estudio de la patología mamaria, al contrario que en la patología hepática y abdominal, porque no se han desarrollado programas específicos para su uso en las sondas de alta frecuencia, que son indispensables para la realización de la ecografía mamaria. Por ello la comunidad científica ha centrado sus esfuerzos en obtener el máximo rendimiento de los avances técnicos actuales intentando estandarizar los requerimientos técnicos mínimos necesarios para realizar una ecografía mamaria, la forma de realizarla y el léxico utilizado para describir los hallazgos observados.

6. ESTANDARIZACIÓN DEL LÉXICO ECOGRÁFICO EN EL ESTUDIO DE LA MAMA

El énfasis en la detección precoz del cáncer de mama, el deseo de no pasar por alto ninguna lesión maligna en un estadio inicial y la necesidad de

evitar problemas legales han provocado un abordaje muy agresivo de las lesiones mamarias. Este manejo agresivo se ha traducido en que la gran mayoría de las lesiones palpables y de las no palpables detectadas mamográficamente a las que se realiza biopsias sean benignas, con porcentajes que varían entre un 70% y un 90%¹²⁰⁻¹²².

6.1. CRITERIOS DE STAVROS Y COLS.

En el año 1995 Stavros y cols.⁷⁷ publicaron un estudio que valoraba la utilidad de la ecografía para diferenciar las lesiones mamarias sólidas benignas de las indeterminadas y malignas con la finalidad de disminuir el número de biopsias que, aunque bien toleradas, tienen riesgos, incrementan los costes y producen ansiedad a las pacientes.

Con este fin evaluaron doce criterios ecográficos (tabla 4) en 750 nódulos sólidos y los clasificaron en benignos, indeterminados o malignos. Un nódulo era clasificado como maligno si presentaba uno o más criterios de malignidad. Si no presentaba ninguno se buscaban los cuatro criterios definidos como de benignidad y se clasificaba al nódulo como benigno si se detectaban dos o más de ellos. El resto de los nódulos eran clasificados como indeterminados por defecto.

Para comparar los resultados obtenidos con la anatomía patológica de los nódulos estudiados, agruparon las tres categorías ecográficas en sólo dos: benignos y no benignos. De las 125 lesiones malignas encontradas en

el estudio anatomopatológico, 123 fueron correctamente clasificadas por la ecografía como indeterminadas o malignas y de las 426 clasificadas como benignas por la ecografía sólo dos fueron malignas.

Stavros y cols.⁷⁷ reconocían que aunque cada uno de los criterios de malignidad estudiados por separado tenían una baja o moderada sensibilidad, la posibilidad de que un nódulo maligno tuviese al menos un criterio de malignidad era muy alta (98.4%). También reconocían que, si bien la ecografía era útil para la caracterización de las masas sólidas mamarias, mejorando la especificidad del diagnóstico tanto de las lesiones benignas como de las malignas, existía un importante solapamiento entre las características ecográficas de los distintos tipos de nódulos y era imposible distinguir todos los nódulos sólidos benignos de los malignos. De todos modos, y así lo defendían los autores, el objetivo de su estudio era identificar un grupo de nódulos en los que fuese tan baja la posibilidad de malignidad que pudiese evitarse la biopsia. Si los nódulos clasificados ecográficamente como benignos no se hubiesen biopsiado el ratio de biopsias benignas/malignas habría variado de 5:1 a 1.6:1 y, sólo en su serie y biopsiando todos los nódulos con aguja gruesa de 14G, técnica más barata que la biopsia con guía esterotáxica o la biopsia quirúrgica, se podrían haber ahorrado aproximadamente medio millón de dólares. Si extrapolamos estas cifras a la población de mujeres que se someten a mamografías de cribado o diagnóstica el ahorro sería considerable.

Tras la publicación de este artículo se produjo un intenso debate entre los radiólogos dedicados al estudio de la mama que se tradujo en un gran número de artículos y editoriales en las revistas de mayor difusión. Hubo críticas realizadas al diseño del trabajo¹²³, aunque la mayoría se centraron en la variabilidad interobservador ya que la ecografía es una técnica operador dependiente y que requiere un aprendizaje, tanto para la realización de la misma como para la interpretación de las imágenes^{123,124}. En la serie de Stavros y cols.⁷⁷ todas las exploraciones habían sido realizadas e interpretadas por un único radiólogo dedicado a la patología mamaria y con gran experiencia profesional, por lo que sus resultados eran poco reproducibles en la práctica clínica habitual.

En el año 1999 se publicaron dos trabajos que valoraban la variabilidad interobservador de los criterios establecidos por Stavros y cols.⁷⁷ En el primero, realizado por Baker y cols.¹²⁵ cinco radiólogos con experiencia en el estudio de la mama examinaron de forma independiente y retrospectivamente las ecografías realizadas a 60 nódulos sólidos llegando a la conclusión de que existía una considerable variabilidad. En el segundo, de Rahbar y cols.¹²⁶, tres radiólogos también dedicados a la mama examinaron de forma independiente y retrospectivamente las ecografías realizadas a 162 nódulos sólidos. Además valoraron la aportación adicional de la ecografía a las pacientes a las que previamente se les había realizado una mamografía. Según estos autores todos los criterios se identificaban con frecuencia, ayudaban a diferenciar las lesiones benignas de las malignas y tenían buena

concordancia interobservador. La aportación de la ecografía fue menor en las mujeres a las que además se les realizó una mamografía y, aunque mejoró la sensibilidad y los valores predictivos positivo y negativo, no lo hizo de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, cuatro cánceres fueron interpretados erróneamente como lesiones benignas por al menos uno de los revisores, por lo que para estos autores una biopsia no debería diferirse basándose sólo en criterios ecográficos hasta que hubiese estudios más amplios.

6.2. “BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM” (BI-RADS®)

El sistema de informes y registro de datos de imagen de mama “Breast Imaging Reporting and Data System” (BI-RADS®)¹²⁷⁻¹²⁹ del “American College of Radiology” es el resultado de un gran esfuerzo de colaboración de los miembros de varios comités del “American College of Radiology” en cooperación con el “National Cancer Institute”, los “Centers for Disease Control and Prevention”, la “Food and Drug Administration”, la “American Medical Association”, el “American College of Surgeons” y el “College of American Pathologists”.

El “BI-RADS®-Mammography” surgió en el año 1992 para estandarizar los informes mamográficos. De este modo se pretendía reducir la confusión en la interpretación del diagnóstico por la imagen de la mama y facilitar el

control posterior de las pacientes. Está formado por descriptores que incluyen el patrón mamográfico y hallazgos asociados (nódulos, microcalcificaciones, distorsiones...) así como las características radiológicas de los mismos. En función de todo ello la mamografía se encuadra en una de las seis categorías diagnósticas que establece el sistema, implicando cada una de ellas tanto un pronóstico como una pauta de seguimiento.

Se han publicado ediciones actualizadas en los años 1995 y 1998, siendo la última edición, la cuarta, la que se presentó en noviembre de 2003 (tabla 5). Una novedad importante introducida en la última edición es la subdivisión de la categoría 4. La inclusión de una lesión en esta categoría implicaba la recomendación de biopsiarla pero no orientaba sobre el riesgo de malignidad, ya que se incluyen en ella lesiones con una probabilidad de ser malignas entre un 3% y un 94%. Se subdivide en 4a para las lesiones con bajo riesgo de malignidad, 4b para las lesiones con riesgo intermedio y 4c para las que tienen un riesgo importante, si bien la inclusión de la lesión en una de estas subcategorías es completamente subjetiva a criterio del radiólogo.

Las seis categorías diagnósticas en las que se divide el "BI-RADS®-Mammography" son:

- *Categoría 0 (se necesitan estudios de imagen adicionales o las mamografías previas para comparar):*

La evaluación mamográfica es incompleta. Las recomendaciones para completar el estudio pueden incluir proyecciones localizadas, magnificaciones, otras proyecciones especiales o una ecografía.

- *Categoría 1 (negativa):*

Esta categoría se reserva para las mamografías normales. Las mamas son simétricas y no se observan nódulos, distorsiones de la arquitectura ni calcificaciones sospechosas.

- *Categoría 2 (hallazgos benignos):*

Se incluyen los fibroadenomas calcificados o hialinizados, las calcificaciones secretorias múltiples y las lesiones que contienen grasa como quistes oleosos, lipomas, galactoceles y hamartomas de densidad mixta. También pueden incluirse los ganglios intramamarios, las calcificaciones vasculares, los implantes y las distorsiones de la arquitectura de origen posquirúrgico.

- *Categoría 3 (hallazgos probablemente benignos):*

Los hallazgos encuadrados en esta categoría tienen menos de un 2% de probabilidad de malignidad. Los nódulos circunscritos no calcificados, las asimetrías focales y los grupos de microcalcificaciones redondeadas puntiformes son lesiones características de esta categoría. Cualquier lesión palpable queda excluida de la misma.

Se recomienda un control a corto plazo (6 meses), seguido de estudios adicionales hasta los dos años para demostrar la estabilidad de los mismos.

- *Categoría 4 (hallazgos sospechosos):*

Las lesiones incluidas en esta categoría tienen un riesgo intermedio de malignidad que varía del 3% al 94% por lo que requieren biopsia con diagnóstico citológico o histológico. Al subdividir la categoría 4 en 4a, 4b y 4c se recomienda que el radiólogo indique la probabilidad de malignidad atribuida a la subcategoría elegida, para que tanto la paciente como el médico que solicitó la mamografía puedan decidir cual es la actitud más adecuada.

- *Categoría 5 (hallazgos altamente sospechosos de malignidad):*

Los hallazgos mamográficos incluidos en esta categoría tienen un 95% o más de probabilidad de malignidad. En esta categoría se engloban lesiones en las que podría considerarse una intervención quirúrgica sin necesidad de realizar una biopsia previa. Sin embargo, los tratamientos actuales pueden requerir una biopsia percutánea previa como cuando se realiza una biopsia del ganglio centinela antes del tratamiento quirúrgico o se administra quimioterapia neoadyuvante inicialmente.

- *Categoría 6 (biopsia previa con resultado de malignidad):*

Esta categoría se reserva para aquellas lesiones con una biopsia previa con resultado de malignidad antes de empezar un tratamiento definitivo.

Para poder realizar el estudio multicéntrico sobre la ecografía mamaria de cribado, el “American College of Radiology” reconoció la necesidad de usar un léxico universalmente aceptado para la ecografía, similar al utilizado para la mamografía. Así mismo, y dado el incremento de exploraciones de mama por resonancia magnética, se estandarizó el léxico de esta técnica, por lo que conjuntamente con la última edición del “BI-RADS®-Mammography”¹²⁷ se publicó la primera edición del “BI-RADS®-Ultrasound”¹²⁸ y del “BI-RADS®-MRI”¹²⁹. Estos dos últimos han sido aprobados parcialmente por la “Office on Women Health” dependiente del “US Department of Health and Human Services”, por la Fundación “Susan G Komen for the cure”, por el “US Preventive Services Task Force” y por el “National Cancer Institute” de Estados Unidos. En el año 2006 la Sociedad Española de Radiología Médica ha publicado la primera edición en español del sistema “BI-RADS®” de mamografía, ecografía y resonancia magnética¹³⁰.

Para describir los criterios del “BI-RADS®-Ultrasound”, siempre que fue posible, se usaron los mismos términos descriptivos utilizados en el “BI-RADS®-Mammography”. Dichos criterios valoran tanto aspectos morfológicos del nódulo (forma, orientación, márgenes, ecogenicidad, calcificaciones, patrón de vascularización...) como hallazgos asociados de los tejidos circundantes (edema, distorsión de la arquitectura...). Cuando se combinan los informes de mamografía y ecografía los hallazgos que más se asocian a malignidad deben ser los prevalentes a la hora de categorizar la lesión. En la

tabla 6 se resume el léxico ecográfico de la primera edición en español del BI-RADS®-Ecografía.

En función de los hallazgos ecográficos la lesión es incluida en una de las siguientes categorías:

- *Categoría 0 (se necesitan estudios de imagen adicionales):*

Hay casos en los que si la ecografía ha sido el estudio inicial pueden estar indicadas otras técnicas. Un ejemplo sería una ecografía realizada a una paciente menor de 35 años para el estudio de un nódulo palpable y que ecográficamente es sospechoso de ser un carcinoma, en cuyo caso se debe realizar una mamografía. Otro ejemplo podría ser cuando la mamografía y la ecografía son inespecíficas a la hora de diferenciar una cicatriz postquirúrgica de una recidiva en una paciente tratada con tumorectomía y radioterapia y es preciso realizar una resonancia magnética.

- *Categoría 1 (negativa):*

Esta categoría se reserva para las ecografías normales, sin nódulos, distorsiones de la arquitectura, engrosamiento cutáneo ni microcalcificaciones. Para una mayor seguridad a la hora de dar un examen como negativo se debe intentar realizar una correlación del patrón ecográfico y mamográfico.

- *Categoría 2 (hallazgos benignos):*

En esta categoría se incluyen los quistes simples, los ganglios intramamarios, las prótesis mamarias, los cambios postquirúrgicos

estables y los probables fibroadenomas que no han variado con respecto a las ecografías efectuadas previamente.

- *Categoría 3 (hallazgos probablemente benignos):*

De manera similar a la mamografía un nódulo sólido con márgenes bien definidos, forma ovalada y orientación horizontal compatible con un fibroadenoma, tiene menos de un 2% de probabilidad de malignidad. Los quistes complicados no palpables y los acúmulos de microquistes también pueden incluirse en esta categoría.

Para las lesiones incluidas en esta categoría se recomienda un control a corto plazo (6 meses), seguido de estudios adicionales hasta los dos años para demostrar la estabilidad de las mismas.

- *Categoría 4 (hallazgos sospechosos):*

Se incluyen en esta categoría los nódulos sólidos que no cumplen todos los criterios de fibroadenoma ni de otras lesiones probablemente benignas. Las lesiones de esta categoría tienen un riesgo intermedio de malignidad que varía desde el 3% al 94%. En general, las lesiones categoría 4 requieren biopsia con diagnóstico citológico o histológico.

- *Categoría 5 (hallazgos altamente sospechosos de malignidad):*

Los hallazgos ecográficos agrupados en esta categoría tiene un 95% o más de probabilidad de malignidad por lo que debe considerarse siempre tratamiento quirúrgico u oncológico. La obtención de una muestra tisular, a menudo mediante una biopsia con aguja gruesa guiada por métodos de imagen, puede darnos el diagnóstico histopatológico.

- *Categoría 6 (biopsia previa con resultado de malignidad):*

Esta categoría se reserva para aquellas lesiones con una biopsia previa con resultado de malignidad antes de empezar un tratamiento (quimioterapia neoadyuvante, exéresis quirúrgica o mastectomía).

Hasta ahora sólo tres trabajos han valorado la utilidad del sistema BI-RADS®-Ecografía. Hong y cols.¹³¹ en el año 2005 y Constantini y cols.¹³² en el año 2006 valoraron la utilidad de sus descriptores para diferenciar las lesiones benignas de las malignas y Lazarus y cols.¹³³ en el año 2006 la variabilidad interobservador entre cinco radiólogos en 94 lesiones estudiadas con mamografía y ecografía.

El sistema BI-RADS®-Ecografía está abierto y se irá modificando a medida que la ecografía mamaria evolucione ya sea por innovaciones tecnológicas, por la experiencia que se vaya obteniendo de su aplicación en la práctica clínica o porque se vayan añadiendo nuevas indicaciones.

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

En los últimos años las neoplasias se han consolidado como uno de los problemas sociosanitarios de mayor importancia tanto en nuestro país como en los de nuestro entorno. El cáncer de mama supone casi un tercio del total de los tumores diagnosticados en el sexo femenino y la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres de la Comunidad Autónoma de Canarias.

La mayor parte de los trabajos publicados coinciden en que para el diagnóstico del cáncer de mama la combinación de mamografía y ecografía tiene una mayor sensibilidad que ambas pruebas por separado. La mamografía tiene como inconveniente su limitada sensibilidad en el caso de lesiones de pequeño tamaño localizadas en mamas con patrón denso, y la ecografía la ausencia de estandarización en la forma de realizar la exploración, la ausencia de un léxico que permita describir los hallazgos observados y su alta variabilidad interobservador.

A finales de 2003 el “American College of Radiology” publicó la cuarta edición del “BI-RADS®-Mammography”¹²⁷. Al mismo tiempo, y tomando como punto de partida los criterios publicados previamente por Stavros y cols⁷⁷, también publicó el “BI-RADS®-Ultrasound”¹²⁸ con la finalidad de unificar el léxico ecográfico y los criterios diagnósticos y estandarizar los informes a nivel mundial. En el año 2006 la Sociedad Española de Radiología Médica publicó la primera edición del BI-RADS® en español¹³⁰.

Desarrollar un modelo que sirva para clasificar las masas sólidas mamarias implica que éste sea útil y reproducible. Si existiesen variaciones sustanciales en la identificación de los criterios ecográficos se podría llegar a

conclusiones diagnósticas distintas y, por tanto, a decisiones clínicas erróneas.

La ausencia de reproducibilidad ha sido objeto de estudio en la mamografía, habiéndose demostrado en la mayoría de los estudios publicados una considerable variabilidad intra e interobservador¹³⁴⁻¹³⁸. Debido a la reciente implantación del sistema BI-RADS®-Ecografía aún no existen suficientes estudios que valoren su utilidad diagnóstica y su variabilidad interobservador.

El objeto de esta tesis es evaluar la utilidad diagnóstica y la variabilidad interobservador de los criterios usados por Stavros y cols. y el sistema BI-RADS®-Ecografía en la práctica clínica. Con este fin se plantearon los siguientes objetivos:

1. Evaluar la utilidad diagnóstica y la variabilidad interobservador de los criterios descritos por Stavros y cols. para diferenciar las lesiones sólidas mamarias benignas de la malignas.
2. Evaluar la utilidad diagnóstica y la variabilidad interobservador de los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía para diferenciar las lesiones sólidas mamarias benignas de la malignas.
3. Analizar los criterios predictivos independientes de benignidad y malignidad para cada uno de los autores, tanto de los descritos por Stavros y cols. como los del sistema BI-RADS®-Ecografía.

4. Valorar si existen criterios ecográficos objetivos que permitan subdividir la categoría 4 del sistema BI-RADS®-Ecografía en función de la probabilidad de malignidad de la lesión.
5. Valorar si la ecografía aporta información adicional a la mamografía en el diagnóstico de los nódulos sólidos mamarios.

MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo transversal de evaluación de pruebas diagnósticas, concretamente de los criterios ecográficos descritos por Stavros y cols. y de los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía, como métodos para valorar la benignidad o malignidad de los nódulos sólidos mamarios.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil.

2. EMPLAZAMIENTO

El estudio se realizó de abril de 2002 a abril de 2005 en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Este centro y el Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias forman el Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, complejo de referencia para los aproximadamente 350000 habitantes del área sur de la isla de Gran Canaria.

Los servicios de Radiodiagnóstico de los dos hospitales del complejo sanitario son los de referencia para todas las exploraciones radiológicas de la mama. Además existe un mamógrafo en el Centro de Asistencia Especializada de San Juan (Telde). Las pacientes a las que se les realizan

mamografías en este centro y precisan de exploraciones adicionales son derivadas a nuestro servicio.

3. PACIENTES

En el Servicio de Radiología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria se realizaron 2859 ecografías de mama durante los tres años que duró el estudio. Las ecografías fueron solicitadas por médicos de atención primaria, por especialistas de Cirugía General y de Ginecología o por decisión del radiólogo ante los hallazgos observados en una mamografía realizada previamente.

De las 2859 ecografías de mama realizadas 1458 (51%) lo fueron a mujeres cuya edad era menor de 35 años y 1401 (49%) a mujeres de edad igual o superior a 35 años.

La primera exploración que se realiza en nuestro servicio a las mujeres menores de 35 años es la ecografía, salvo que por la clínica se sospeche la existencia de un carcinoma en cuyo caso se hace primero la mamografía y luego la ecografía.

A las mujeres cuya edad es igual o mayor de 35 años la primera exploración que se les realiza es la mamografía. En ocasiones sólo con el estudio mamográfico no es posible realizar el diagnóstico y son necesarias otras exploraciones complementarias. Más del 96% de estas exploraciones son ecografías. Aproximadamente al 15% de las pacientes a las que se les

realiza una mamografía en nuestro servicio se les completa el estudio con una ecografía adicional.

De todas las ecografías realizadas se seleccionaron para formar parte del estudio las de las mujeres que presentaban nódulos que cumplían los siguientes criterios:

- Edad menor de 35 años:

Nódulo sólido, palpable o no, de reciente aparición o que hubiese aumentado de tamaño con respecto a un control ecográfico previo.

Nódulo sólido no palpable detectado incidentalmente en una ecografía realizada por otra causa.

- Edad igual o superior a 35 años:

Nódulo sólido detectado incidentalmente en una ecografía realizada porque en la mamografía previa existía un patrón glandular denso sin anomalías visibles.

Nódulo sólido observado en mamografía previa y que requiriese de estudio ecográfico adicional para su confirmación o caracterización, o bien que estando correctamente caracterizado mediante la mamografía precisase ser biopsiado bajo control ecográfico.

Siguiendo estos criterios se seleccionaron 608 nódulos de 554 pacientes. 7 nódulos fueron lesiones papilares en el estudio anatomopatológico que, aunque inicialmente fueron considerados sólidos por el radiólogo que realizó la exploración, fueron eliminados del estudio cuando se comprobó su

naturaleza quística compleja, por lo que la muestra final estuvo compuesta por 601 nódulos sólidos.

4. VARIABLES

Para recoger todas las variables que se incluyeron en el estudio se elaboró una hoja de recogida de datos con la edad de la pacientes, la existencia de mamografía o no y la clasificación en el sistema BI-RADS®-Mamografía de la lesión estudiada en categoría 3 (hallazgo probablemente benigno), categoría 4 (anomalía sospechosa) o categoría 5 (hallazgo altamente sospechoso de malignidad).

Además se incluían el tamaño ecográfico del nódulo, medido en su eje mayor y expresado en milímetros (mm), los criterios descritos por Stavros y cols. con la clasificación del nódulo en benigno, indeterminado o maligno y los criterios del sistema BI-RADS®-Ecografía con la clasificación del nódulo en categoría 3, 4 o 5. No se utilizaron las categorías 0, 1 ni 2. No se incluyó en la hoja de recogida de datos el diagnóstico anatomopatológico hasta que todas las lesiones fueron valoradas por los radiólogos.

Todas las ecografías de mama fueron realizadas por alguno de los tres radiólogos participantes en el estudio. Los estudios se realizaron en decúbito supino para valorar los cuadrantes mediales de la mama y en oblicuo anterior derecha e izquierda para valorar los cuadrantes laterales, la cola axilar mamaria y las axilas. Para ello se utilizaron dos ecógrafos: los primeros 150

nódulos fueron estudiados con un ecógrafo General Electric Logic 400 CL Pro (GE Healthcare, Milwaukee, WI) usando un transductor lineal multifrecuencia LA39 de 5-9 MHz, y los 451 restantes con un ecógrafo Philips ATL HDI[®] 5000 System (Philips Medical Systems, Bothell, WA) con un transductor lineal multifrecuencia de 5-12 MHz. Se adquirieron imágenes en escala de grises, tanto en proyección radial como antirradial, y se grabaron en formato electrónico para su posterior valoración. En 86 nódulos también se valoró la existencia de vascularización con Doppler color.

Las imágenes estáticas fueron valoradas por los tres radiólogos de forma independiente sin acceso a la historia clínica de la paciente, a los hallazgos mamográficos ni al resultado anatomopatológico.

En todos los casos se obtuvo un diagnóstico anatomopatológico por punción aspiración con aguja fina o biopsia por aguja gruesa, o por cirugía en aquellos en los que el resultado de la biopsia fue carcinoma, no concluyente o hubo discordancia entre la imagen radiológica y la anatomía patológica de la lesión. En aquellos nódulos en los que el diagnóstico anatomopatológico se obtuvo sólo por citología se realizó seguimiento ecográfico durante al menos un año para asegurar la estabilidad de la lesión.

La punción aspiración con aguja fina se realizó con agujas de 21G, 40 mm x 0.8 mm (Becton Dickinson, España) realizando al menos 2 pases por nódulo. Para las biopsias con aguja gruesa se utilizaron pistolas de biopsia automática Acecut[®] 18G x 75 mm y 14G x 75 mm (Acecut automatic biopsy system, TSK Laboratory, Japan) obteniendo entre 2 y 4 cilindros por lesión.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con la ayuda del programa “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) versión 14.0 para Windows[®].

Las variables numéricas se sintetizaron mediante la media, la mediana, la desviación estándar y el recorrido intercuartílico. Se consideró un nivel de significación α de 0.05.

Para evaluar la utilidad diagnóstica tanto de los criterios descritos por Stavros y cols. como de los descriptores del sistema BI-RADS[®]-Ecografía se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor global y los valores predictivos y las razones de verosimilitud positivos y negativos para cada uno de los autores.

Para valorar la concordancia interobservador tanto de los criterios descritos por Stavros y cols. como de los descriptores del sistema BI-RADS[®]-Ecografía se halló el índice kappa de Cohen para cada uno de ellos, entre los tres autores y también por parejas de autores por comprobar si algún autor desplazaba el índice kappa global de forma significativa. De acuerdo con lo descrito por Fleiss¹³⁹ el grado de acuerdo se consideró excelente o muy bueno cuando el valor del índice kappa estaba entre 1 y 0.81, bueno entre 0.80 y 0.61, moderado entre 0.60 y 0.41, bajo entre 0.40 y 0.21 e insignificante si era igual o menor a 0.20.

Posteriormente se aplicaron técnicas de regresión logística para identificar las variables que se relacionaban de un modo independiente con

el diagnóstico anatomopatológico. En un primer bloque se incluyeron la edad de las pacientes, el tamaño del nódulo y todos los criterios de benignidad y malignidad descritos por Stavros y cols. para cada uno de los autores. Para comprobar si los tres autores obtenían unos resultados similares usando los mismos criterios se creó otro modelo que incluía las variables que se habían relacionado de forma independiente para al menos dos de los autores en la regresión logística previa. Se halló la utilidad diagnóstica de dicho modelo para cada uno de los autores y el área bajo la curva “Received Operating Characteristic” (ROC). También se consideró un nivel de significación α de 0.05.

El mismo análisis estadístico se realizó con los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía.

Para valorar si existían criterios ecográficos objetivos que permitiesen subdividir la categoría 4 del sistema BI-RADS®-Ecografía en función de la probabilidad de malignidad de la lesión, se aplicaron técnicas de regresión logística incluyendo la edad de las pacientes, el tamaño del nódulo y todos los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía de los nódulos que fueron clasificados como categoría 4 para cada uno de los autores.

Por último, para comprobar si la ecografía aportaba información adicional a la mamografía se agruparon las categorías mamográficas y ecográficas del sistema BI-RADS® en función de la actitud a seguir (seguimiento para la categoría 3 o biopsia para las categorías 4 y 5) y se calculó la utilidad diagnóstica de las mismas para cada uno de los autores.

RESULTADOS

1. GLOBALES

1.1. EDAD

La muestra la integraron 601 nódulos sólidos mamarios de 554 pacientes con edades comprendidas entre 17 y 88 años. La media fue de 47.48 años (IC 95%: 46.39-48.58) y la desviación estándar de 13.71. La mediana fue de 49 años y la amplitud intercuartílica de 18 (Q1-Q3= 38-56).

La media de edad de las pacientes con nódulos benignos fue de 43.53 años (IC 95%: 42.35-44.70) y la desviación estándar de 12.23. La mediana fue de 44 años y la amplitud intercuartílica de 17 (Q1-Q3= 35-52).

La media de edad de las pacientes con nódulos malignos fue de 56.20 años (IC 95%: 54.33-58.07) y la desviación estándar de 12.83. La mediana fue de 57 años y la amplitud intercuartílica de 17 (Q1-Q3= 48-65).

1.2. VALORACIÓN MAMOGRÁFICA

De los 601 nódulos, 167 (27.78%) no tenían mamografía previa, de los que 99 (59.28%) correspondían a pacientes menores de 35 años. El que la mayoría de lesiones sin mamografía previa correspondiesen a pacientes menores de 35 años es lógico ya que la ecografía es la primera exploración, y en la mayoría de las ocasiones la única, que se realiza a las mujeres de este grupo de edad salvo que por la clínica se sospeche la existencia de un carcinoma.

En 68 nódulos de mujeres de edad igual o superior a 35 años no se obtuvo acceso a la mamografía, siendo la causa más frecuente de ello que la paciente se la hubiese realizado en otro centro. En estos casos fue su médico el que, por los hallazgos descritos en el informe mamográfico, solicitó la ecografía.

De los 434 nódulos con mamografía, 127 (29.26%) fueron clasificados como benignos (categoría 3 de la clasificación BI-RADS®-Mamografía) de los que 5 (3.94%) correspondían a pacientes menores de 35 años y 122 (96.06%) a pacientes de edad igual o superior a 35 años. 107 nódulos (24.65%) fueron descritos como anomalías sospechosas (categoría 4 de la clasificación BI-RADS®-Mamografía) de los que 2 (1.87%) correspondían a pacientes menores de 35 años y 105 (98.13%) a pacientes de edad igual o superior a 35 años. 144 nódulos (33.18%) se catalogaron como lesiones con alta sospecha de malignidad (categoría 5 de la clasificación BI-RADS®-Mamografía) todos en pacientes con edad igual o superior a 35 años.

Por último, 56 nódulos (9.32%) no eran visibles en la mamografía, de los que 6 (10.71%) pertenecían a mujeres de menos de 35 años y 50 (89.29%) a pacientes de edad igual o superior a 35 años. En este último grupo la ecografía se realizó porque existía una anomalía palpable aunque la mamografía fuese normal o porque había un patrón glandular denso que impedía valorar la existencia de nódulos subyacentes. Algunos de los nódulos fueron hallazgos incidentales al estudiar ecográficamente otro nódulo que sí era visible en la mamografía.

Cuando se agruparon las mamografías en función del diagnóstico anatomopatológico se observó que de los 417 nódulos benignos 150 (35.97%) no tenían mamografía previa, 122 nódulos (29.26%) habían sido catalogados como hallazgos benignos, 87 (20.86%) como anomalías sospechosas y 11 (2.64%) como hallazgos sugestivos de malignidad. En 47 mamografías (11.27%) no se observaba la lesión que se biopsió con control ecográfico.

De los 189 nódulos malignos 17 (9.24%) no tenían mamografía previa, 5 (2.72%) habían sido catalogados como hallazgos benignos en la mamografía, 20 (10.87%) como anomalías sospechosas y 133 (72.28%) como hallazgos sugestivos de malignidad. 9 nódulos (4.89%) no fueron detectados en la mamografía.

1.3. TAMAÑO DE LOS NÓDULOS

El tamaño medio de los nódulos fue de 15.26 mm (IC 95%: 14.58-15.94) y la desviación estándar de 8.57. La mediana fue de 13 mm y la amplitud intercuartílica de 11 (Q1-Q3= 9-20).

La media de los nódulos benignos fue de 14.70 mm (IC 95%: 13.94-15.46) y la desviación estándar de 7.92. La mediana fue de 13 mm y la amplitud intercuartílica de 19 (Q1-Q3= 9-19).

La media de los nódulos malignos fue de 16.78 mm (IC 95%: 15.36-18.20) y la desviación estándar de 9.76. La mediana fue de 15 mm y la amplitud intercuartílica de 13 (Q1-Q3= 9-22).

No existió correlación lineal entre el tamaño de los nódulos y la edad de las pacientes (figura 1).

1.4. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

417 nódulos (68.58%) fueron benignos, de los que 319 (76.50%) eran fibroadenomas, 41 (9.83%) hiperplasia ductal sin atipias, 25 (6%) adenosis esclerosante, 22 (4.78%) fibrosis estromal, 5 (1.20%) necrosis grasa, 2 (0.48%) cicatrices radiales, 2 (0.48%) tumores phyllodes benignos y 1 (0.24%) granuloma a cuerpo extraño.

184 nódulos (30,26%) fueron malignos, de los que 159 (86.41%) eran carcinomas ductales infiltrantes, 13 (7.07%) carcinomas lobulillares infiltrantes, 7 (3.80%) carcinomas ductales "in situ", 2 (1.09%) carcinomas medulares, 1 (0.54%) carcinoma mucinoso y 1 (0.54%) carcinoma metastásico.

Se observó diferencia ($p < 0.001$) entre el diagnóstico anatomopatológico y la edad de las pacientes, siendo mayores las pacientes con nódulos malignos. También se observó diferencia ($p < 0.001$) entre el diagnóstico anatomopatológico y el tamaño de los nódulos, siendo más grandes los nódulos malignos.

2. CRITERIOS DE STAVROS Y COLS.

2.1. UTILIDAD DIAGNÓSTICA

Se analizó la utilidad diagnóstica por autores de los criterios descritos por Stavros y cols.

A. AUTOR 1

De los 601 nódulos incluidos en el estudio, 27 (4.40%) fueron clasificados como benignos al presentar 2 o más criterios de benignidad y ninguno de malignidad. Todos fueron benignos en el estudio anatomopatológico.

5 nódulos fueron clasificados como indeterminados, al no presentar criterios de malignidad y tener uno o ninguno de benignidad, de los que 4 fueron benignos y 1 maligno en el estudio anatomopatológico. 568 nódulos se clasificaron como malignos de los que 385 fueron benignos y 183 malignos.

En las tablas 7 y 8 se muestra la utilidad diagnóstica de los criterios de malignidad y benignidad descritos por Stavros y cols. para este autor. De entre los criterios de malignidad la mayor utilidad diagnóstica la presentaron el diámetro mayor anteroposterior (S 27.17%, E 97.12% y VPP 80.65%) y las espiculaciones (S 70.11%, E 90.89% y VPP 77.25%) y entre los de benignidad la cápsula delgada (S 98.91%, E 37.89% y VPN 98.75%) y la forma ovoide (S 97.83%, E 37.41% y VPN 97.50%).

B. AUTOR 2

El segundo autor, de los 601 nódulos seleccionados para el estudio, también clasificó 27 como benignos y, al igual que ocurrió con el primer autor, todos fueron benignos en el estudio anatomopatológico.

Sólo clasificó como indeterminados 3 nódulos, todos benignos en el estudio anatomopatológico, y como malignos 571 de los que 387 fueron benignos y 184 malignos.

En las tablas 9 y 10 se muestra la utilidad diagnóstica de los criterios de malignidad y benignidad descritos por Stavros y cols. para este autor. De entre los de malignidad la mayor utilidad diagnóstica también la presentaron el diámetro mayor anteroposterior (S 34.78%, E 95.68% y VPP 77.04%) y las espiculaciones (S 48.37%, E 92.81% y VPP 74.79%) y de entre los de benignidad la cápsula delgada (S 97.28%, E 46.09% y VPN 97.46%) y, a diferencia del primer autor, el criterio no más de tres lobulaciones bien circunscritas (S 97.83%, E 30.94% y VPN 96.99%).

C. AUTOR 3

El tercer autor, de los 601 nódulos estudiados, 39 los clasificó como benignos de los que 1 fue maligno en el estudio anatomopatológico.

Clasificó 7 nódulos como indeterminados, de los que 5 fueron benignos y 2 malignos en el estudio anatomopatológico y como malignos 556 de los que 374 fueron benignos y 181 malignos.

En las tablas 11 y 12 se muestra la utilidad diagnóstica de los criterios de malignidad y benignidad descritos por Stavros y cols. para este autor. Los criterios de malignidad que obtuvieron mayor utilidad diagnóstica para el tercer autor fueron los mismos que para los otros dos autores, las espiculaciones (S 75.00%, E 90.17% y VPP 77.09%) y el diámetro mayor anteroposterior (S 23.91%, E 95.92% y VPP 72.13%) y de los de benignidad, al igual que para el segundo autor, la cápsula delgada (S 99.91%, E 30.70% y VPN 98.46%) y el criterio no más de tres lobulaciones bien circunscritas (S 97.83%, E 37.41% y VPN 97.50%).

2.2. CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR

En las tablas 13 y 14 se muestra la concordancia interobservador para los criterios de malignidad y benignidad descritos por Stavros y cols, detallándose el acuerdo final entre los tres autores y la concordancia por parejas por si algún autor influía desplazando el índice kappa de forma significativa.

A. CRITERIOS DE MALIGNIDAD

Entre los criterios de malignidad la concordancia fue buena para la sombra posterior ($\kappa = 0.78$; IC 95%: 0.73-0.82), las espiculaciones ($\kappa = 0.69$; IC 95%: 0.64-0.74), el diámetro mayor anteroposterior ($\kappa = 0.68$; IC 95%: 0.60-0.76) y la presencia de calcificaciones puntiformes ($\kappa = 0.68$; IC 95%:

0.62-0.74). El resto de los criterios de malignidad presentó un grado de acuerdo moderado.

En cuanto a la variabilidad interobservador por parejas de autores de los criterios con concordancia global buena, no presentaron variaciones significativas entre las parejas la sombra posterior ($\kappa= 0.79, 0.77$ y 0.76 entre el primer y el segundo autor, entre el primero y el tercero y entre el segundo y el tercero respectivamente) y el diámetro mayor anteroposterior ($\kappa= 0.67, 0.70$ y 0.68 respectivamente). La concordancia por parejas no fue tan buena para las calcificaciones puntiformes, observándose un mayor grado de acuerdo entre el primer y el tercer autor que entre las restantes parejas ($\kappa= 0.66, 0.75$ y 0.66 respectivamente). Las mayores diferencias por parejas se obtuvieron en las espiculaciones ($\kappa= 0.66, 0.80$ y 0.61 respectivamente).

B. CRITERIOS DE BENIGNIDAD

Entre los criterios de benignidad el acuerdo interobservador fue bueno para la forma ovoide ($\kappa= 0.72$; IC 95%: $0.67-0.77$), la presencia de menos de tres lobulaciones grandes, suaves y bien definidas ($\kappa= 0.62$; IC 95%: $0.56-0.68$) y la cápsula delgada y ecogénica ($\kappa= 0.61$; IC 95%: $0.55-0.66$). Sólo la hiperecogenicidad obtuvo un valor moderado.

Como en los criterios de malignidad, también existieron diferencias en la variabilidad interobservador por parejas. Aunque el grado de acuerdo entre los autores para la cápsula delgada fue bueno ($\kappa= 0.61$) existieron importantes diferencias por parejas ($\kappa= 0.69, 0.60$ y 0.53 entre el primer y el

segundo autor, entre el primero y el tercero y entre el segundo y el tercero respectivamente). Lo mismo se observó con el criterio forma ovoide, concordancia global buena ($\kappa= 0.72$) y diferencias importantes entre las parejas ($\kappa= 0.79, 0.67$ y 0.70 respectivamente). El criterio no más de tres lobulaciones circunscritas presentó diferencias menores entre las parejas con respecto al acuerdo global ($\kappa= 0.62$), si bien la concordancia entre el primero y el tercer autor fue solo moderada ($\kappa= 0.65, 0.58$ y 0.63 respectivamente).

2.3. CRITERIOS PREDICTORES DE MALIGNIDAD

Para estudiar cómo cada uno de los autores predecía la malignidad de los nódulos de la muestra se diseñó un modelo de regresión logística que incluía como variable dependiente el diagnóstico anatomopatológico (malignidad 1 y benignidad 0) y como variables independientes, la edad de las pacientes, el tamaño del nódulo y todos los criterios de malignidad y benignidad descritos por Stavros y cols.

A. AUTOR 1

Para el primer autor se observó que el diagnóstico anatomopatológico estaba relacionado de forma independiente con la edad de las pacientes y el tamaño del nódulo, además de con el diámetro mayor anteroposterior entre los criterios malignidad y la forma ovoide y la cápsula delgada entre los de benignidad.

Para conocer la fuerza de la asociación de las variables mencionadas con la malignidad se muestran sus *odds ratios* (OR) en la tabla 15, observando que las espiculaciones (OR= 10.110, IC 95%: 5.670-18.029) y el diámetro mayor anteroposterior (OR= 3.132, IC 95%: 1.366-7.183) son los que presentan mayor fuerza de asociación con la malignidad y que la cápsula delgada (OR= 0.093, IC 95%: 0.200-0.425) y la forma ovoide (OR= 0.266, IC 95%: 0.081-0.870) son factores protectores.

El modelo de regresión logística clasificó correctamente el 86.2% de los nódulos para este autor.

B. AUTOR 2

Para el segundo autor se observaron resultados similares, si bien la presencia de calcificaciones también se relacionó de forma significativa con la malignidad (OR= 1.945, IC 95%: 1.141-3.315). Todas las variables que se relacionaron de forma significativa y sus OR se muestran en la tabla 16.

El modelo de regresión logística clasificó correctamente el 84.7% de los nódulos para este autor.

C. AUTOR 3

Como para los otros autores se observó que el diagnóstico anatomopatológico estaba relacionado de forma independiente con la edad de las pacientes y el tamaño del nódulo.

Para este autor el diagnóstico anatomopatológico estaba relacionado de forma independiente con las espiculaciones y las calcificaciones entre los criterios de malignidad, pero no con el diámetro mayor anteroposterior (OR= 1.899, IC 95%: 0.874-4.126), y con la forma ovoide y la cápsula delgada entre los criterios de benignidad. En la tabla 17 se muestran las variables relacionadas significativamente y sus respectivos OR.

El modelo de regresión logística clasificó correctamente el 86.9% de los nódulos para este autor.

Para comprobar si los tres autores obtenían unos resultados similares usando los mismos criterios diagnósticos, se creó un modelo que incluía las variables que se habían relacionado de forma independiente para al menos dos de los autores en las regresiones logísticas realizadas previamente. Dicho modelo incluyó la edad de las pacientes, el tamaño de los nódulos, las espiculaciones, el diámetro mayor anteroposterior y las calcificaciones entre los criterios de malignidad y la forma ovoide y la cápsula delgada entre los de benignidad. Se halló la utilidad diagnóstica para cada uno de los autores y el área bajo la curva ROC.

Los resultados obtenidos fueron similares para los tres autores. Las sensibilidades variaron entre el 78.80% (IC 95%: 72.63-84.98) del primero y el 75.60% (IC 95%: 69.06-82.03) del segundo, las especificidades entre el 92.30% (IC 95%: 89.65-95.00) del primero y el 91.60% (IC 95%: 88.83-94.39)

del segundo y los valores predictivos positivos entre el 81.92% del primero y el 79.89 del segundo (tabla 18).

El área bajo la curva ROC fue de 0.903 (IC 95%: 0.875-0.930) para el primer autor, 0.897 (IC 95%: 0.870-0.925) para el segundo y de 0.917 (IC 95%: 0.892-0.941) para el tercero. En la figura 2 se representan las curvas obtenidas por los tres autores.

3. SISTEMA BI-RADS[®]-ECOGRAFÍA

3.1. UTILIDAD DIAGNÓSTICA

Al igual que para los criterios de Stavros y cols. se analizó la utilidad diagnóstica de los descriptores del sistema BI-RADS[®]-Ecografía. A continuación se muestran los resultados para cada uno de los autores del estudio.

A. AUTOR 1

De los 601 nódulos incluidos en el estudio 105 fueron clasificados ecográficamente como categoría 3 (hallazgos probablemente benignos) siendo todos benignos en el estudio anatomopatológico. 302 fueron clasificados como categoría 4 (anomalía sospechosa), de los que 275 (91.10%) fueron benignos y 27 (8.90%) malignos y 194 como categoría 5

(hallazgos altamente sospechosos de malignidad), de los que 37 (19.10%) fueron benignos y 157 (80.90%) malignos.

En la tabla 19 se muestra la utilidad diagnóstica de los descriptores que son variables dicotómicas. Para este autor los que presentaron mejor utilidad diagnóstica fueron la orientación (S 66.85%, E 74.82%, VPP 53.95% y VPN 83.65%), el margen espiculado (S 61.96%, E 92.81%, VPP 79.17% y VPN 84.68%), los límites de la lesión (S 66.30%, E 88.25%, VPP 71.35% y VPN 85.58%) y el edema de los tejidos periféricos (S 61.96%, E 94.00%, VPP 82.01% y VPN 84.85%). El descriptor margen circunscrito presentó una sensibilidad y valor predictivo negativo máximos (100% ambos) ya que ningún nódulo maligno tenía el margen circunscrito, si bien su especificidad fue baja (27.34%). Otros descriptores como el margen indistinto, los cambios ductales, los cambios en los ligamentos de Cooper, la distorsión arquitectural y el engrosamiento y la retracción cutánea son poco frecuentes y presentaron valores de sensibilidad bajos (entre el 4% y el 23%) y de especificidad altos (superiores al 93%) por lo que su presencia sugeriría malignidad.

De la tabla 20 a la 24 se muestra la utilidad diagnóstica de los descriptores que no son variables dicotómicas. De las categorías en las que se puede dividir el descriptor morfología, la morfología irregular es la que presenta mejor utilidad diagnóstica (S 98.91%, E 27.82%, VPP 37.68% y VPN 98.31%) ya que de las 184 lesiones malignas sólo 2 no la presentaron. Algo similar ocurre con el descriptor microcalcificaciones, en el que la

categoría microcalcificaciones dentro del nódulo es la que presenta la mejor utilidad diagnóstica (S 38.04%, E 84.81%, VPP 51.85% y VPN 75.53%). Ninguna de las categorías de los descriptores patrón ecográfico, hallazgos acústicos posteriores ni vascularización presentaron una buena utilidad diagnóstica.

La utilidad diagnóstica de la categoría asignada al nódulo por este autor se muestra en la tabla 25. No se pudo determinar la utilidad diagnóstica de la categoría 3 ya que todos los nódulos que fueron clasificados en esta categoría por este autor fueron benignos en el estudio anatomopatológico. La utilidad diagnóstica de la categoría 4 fue baja (S 14.07%, E 34.05%, VPP 8.94% y VPN 47.49%) y la de la categoría 5 muy buena (S 85.32%, E 91.12% y VPP 80.92%, VPN 92.36%).

B. AUTOR 2

De los 601 nódulos seleccionados para el estudio 141 fueron clasificados ecográficamente como categoría 3, de los que 140 (99.30%) fueron benignos y 1 (0.70%) maligno. 217 fueron clasificados como categoría 4, de los que 192 (88.50%) fueron benignos y 25 (11.50%) malignos y 243 como categoría 5, de los que 85 (35%) fueron benignos y 158 (65%) malignos.

En la tabla 26 se muestra la utilidad diagnóstica para este autor de los descriptores que son variables dicotómicas. Al igual que para el primer autor, los que presentaron mejor utilidad diagnóstica fueron la orientación (S 78.26%, E 70.26%, VPP 53.73% y VPN 87.99%), el margen espiculado (S

34.78%, E 97.36%, VPP 85.33% y VPN 77.19%), los límites de la lesión (S 53.80%, E 84.65%, VPP 60.74% y VPN 80.59%) y el edema de los tejidos periféricos (S 63.04%, E 87.29%, VPP 68.64% y VPN 84.26%). El descriptor margen circunscrito también presentó una alta sensibilidad (97.83%) y valor predictivo negativo (97.08%) aunque los valores fueron discretamente inferiores a los obtenidos por el primer autor. Los cambios ductales y la distorsión arquitectural presentaron valores de sensibilidad superiores a los obtenidos por el primer autor (50.64%), si bien su especificidad, aunque manteniéndose alta, fue inferior, variando entre un 86.33% y un 93.53%. Los descriptores margen indistinto y cambios en los ligamentos de Cooper mostraron una utilidad diagnóstica similar a la obtenida por el primer autor. El engrosamiento y la retracción cutánea son descriptores que también fueron poco observados por el segundo autor y su sensibilidad fue baja (4.17% y 2.17% respectivamente) aunque, como ya se ha mencionado, dada su alta especificidad (98.56% para ambos) su presencia sería altamente sugestiva de malignidad.

De la tabla 27 a la 31 se muestra la utilidad diagnóstica de los descriptores que no son variables dicotómicas para este autor. De las categorías en las que puede dividirse el descriptor morfología, la morfología irregular también fue la que presentó la mejor utilidad diagnóstica (S 95.10%, E 38.12%, VPP 40.41% y VPN 94.64%). Se obtuvieron resultados similares a los del primer autor para el descriptor microcalcificaciones ya que las microcalcificaciones dentro del nódulo fueron las que presentaron la mejor

utilidad diagnóstica (S 46.20%, E 79.62%, VPP 50.00% y VPN 77.03%). Tampoco para el segundo autor las categorías de los descriptores patrón ecográfico, hallazgos acústicos posteriores y vascularización presentaron una buena utilidad diagnóstica.

La utilidad diagnóstica de la categoría asignada al nódulo se muestra en la tabla 32. La de la categoría 3 fue baja (S 0.54%, E 66.43%, VPP 0.71% y VPN 60.22%), siendo maligno en el estudio anatomopatológico uno de los nódulos clasificados en esta categoría. También fue baja la de la categoría 4 (S 13.59%, E 53.96%, VPP 11.52% y VPN 58.59%) y, como para el primer autor, buena la de la categoría 5 (S 85.87%, E 79.62%, VPP 65.02% y VPN 92.74%).

C. AUTOR 3

De los 601 nódulos del estudio 99 fueron clasificados ecográficamente como categoría 3, siendo todos benignos en el estudio anatomopatológico. 282 fueron clasificados como categoría 4, de los que 255 (90.40%) fueron benignos y 27 (9.60%) malignos y 218 como categoría 5, de los que 61 (28%) fueron benignos y 157 (72%) malignos.

En la tabla 33 se muestra la utilidad diagnóstica para este autor de los descriptores que son variables dicotómicas. Como para los otros dos autores, los que presentaron la mejor utilidad diagnóstica fueron la orientación (S 84.24%, E 66.43%, VPP 52.54% y VPN 90.52%), el margen espiculado (S 61.96%, E 91.61%, VPP 76.51% y VPN 84.51%) y los límites de la lesión (S

77.17%, E 85.85%, VPP 70.65% y VPN 89.50%), no así el edema de los tejidos periféricos (S 17.93%, E 98.08%, VPP 80.49% y VPN 73.04%). El descriptor margen circunscrito presentó unos valores de sensibilidad (97.83%) y valor predictivo negativo (97.28%) similares a los obtenidos por el segundo autor. Los cambios ductales, los cambios en los ligamentos de Cooper, la distorsión arquitectural y el engrosamiento y la retracción cutánea también fueron poco frecuentes y presentaron valores de sensibilidad bajos (entre el 2.17% y el 17.93%) aunque, como para los otros dos autores, sus especificidades fueron altas (superiores al 96%) por lo que su presencia sugeriría malignidad.

De la tabla 34 a la 38 se muestra la utilidad diagnóstica para este autor de los descriptores que no son variables dicotómicas. Como ocurrió con los otros autores, la morfología irregular (S 96.20%, E 43.65%, VPP 42.96% y VPN 96.30%) y las microcalcificaciones dentro del nódulo (S 36.96%, E 86.81%, VPP 55.28% y VPN 75.73%) fueron las categorías que presentaron la mejor utilidad diagnóstica en sus respectivos descriptores. Tampoco para este autor las categorías de los descriptores patrón ecográfico, hallazgos acústicos posteriores y vascularización presentaron una buena utilidad diagnóstica.

La utilidad diagnóstica de la categoría asignada al nódulo se muestra en la tabla 39. Como para el primero, no se pudo determinar la utilidad diagnóstica de la categoría 3 ya que todos los nódulos que clasificó en la misma fueron benignos en el estudio anatomopatológico. Al igual que para

los otros autores la utilidad diagnóstica de la categoría 4 fue baja (S 14.67%, E 38.85%, VPP 9.57% y VPN 50.78%) y la de la categoría 5 buena (S 85.33%, E 85.37%, VPP 70.02% y VPN 92.05%).

3.2. CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR

En la tabla 40 se muestra la concordancia interobservador para todos los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía. Como se hizo para los criterios descritos por Stavros y cols. se presenta el acuerdo final entre los tres autores y la concordancia por parejas.

La concordancia fue muy buena para la vascularización ($\kappa= 0.94$; IC 95%: 0.89-0.99) y buena para la morfología ($\kappa= 0.61$; IC 95%: 0.55-0.66), el margen circunscrito ($\kappa= 0.65$; IC 95%: 0.59-0.7), las calcificaciones ($\kappa= 0.63$; IC 95%: 0.58-0.69) y la categoría asignada al nódulo ($\kappa= 0.68$; IC 95%: 0.64-0.72). Fue moderada para la orientación, los hallazgos acústicos posteriores, el margen microlobulado, el margen espiculado, los límites de la lesión, el patrón ecográfico y la retracción cutánea, y baja para el resto.

En cuanto a la variabilidad interobservador por parejas de autores, algunos de los criterios con concordancia global muy buena y buena presentaron valores muy próximos entre las distintas parejas como la vascularización ($\kappa= 0.92, 0.89$ y 0.93 entre el primer y el segundo autor, entre el primero y el tercero y entre el segundo y el tercero respectivamente), la morfología ($\kappa= 0.63, 0.57$ y 0.63 respectivamente) y el margen circunscrito

($\kappa = 0.66, 0.63$ y 0.65 respectivamente). Sin embargo, la concordancia no fue tan buena para las calcificaciones ($\kappa = 0.58, 0.69$ y 0.53 respectivamente) y la categoría asignada al nódulo ($\kappa = 0.64, 0.72$ y 0.68 respectivamente).

Algunos de los descriptores del sistema BI-RADS[®]-Ecografía como la forma, el patrón ecográfico, los hallazgos acústicos posteriores, las calcificaciones, la vascularización y la categoría asignada al nódulo no son variables dicotómicas. Por ello de la tabla 41 a la 46 se muestran los índices kappa globales y por parejas de autores de las distintas categorías en las que se dividen cada uno de estos descriptores.

3.3. CRITERIOS PREDICTORES DE MALIGNIDAD

Como se realizó con los criterios de Stavros y cols, para ver como cada uno de los autores predecía la malignidad de los nódulos de la muestra, se diseñó un modelo de regresión logística que incluía como variable dependiente el diagnóstico anatomopatológico (malignidad 1 y benignidad 0) y como variables independientes, la edad de las pacientes, el tamaño del nódulo y todos los descriptores del sistema BI-RADS[®]-Ecografía.

A. AUTOR 1

Para el primer autor se observó que el diagnóstico anatomopatológico estaba relacionado de forma independiente con la orientación, los márgenes

microlobulados y los márgenes espiculados, además de con la edad de las pacientes y el tamaño del nódulo.

Para conocer la fuerza de la asociación de las variables mencionadas con la malignidad se muestran sus *odds ratios* (OR) en la tabla 47, observándose que los márgenes espiculados (OR= 14.677, IC 95%: 8.099-26.600) y la orientación (OR= 3.949, IC 95%: 2.389-6.530) son los que presentan la mayor fuerza de asociación.

El modelo de regresión logística clasificó correctamente el 87.9% de los nódulos para este autor.

B. AUTOR 2

Para el segundo autor se observó que el diagnóstico anatomopatológico estaba relacionado de forma independiente con los mismos descriptores, aunque la presencia de calcificaciones también se relacionó de forma significativa (OR= 1.856, IC 95%: 1.122-3.070). Todas las variables que se relacionaron de forma significativa y sus OR se muestran en la tabla 48.

El modelo de regresión logística clasificó correctamente el 86.7% de los nódulos para este autor.

C. AUTOR 3

Para el tercero de los autores se observó que el diagnóstico anatomopatológico estaba relacionado de forma independiente con los

mismos descriptores que para el segundo autor. En la tabla 49 se muestran las variables relacionadas significativamente y sus respectivos OR.

El modelo de regresión logística clasificó correctamente el 87.4% de los nódulos para este autor.

Posteriormente también se diseñó un nuevo modelo de regresión logística que incluía las variables que se habían relacionado de forma independiente para al menos dos de los autores en las regresiones logísticas previas. Dicho modelo estaba formado por la edad de las pacientes, el tamaño de los nódulos, la orientación, los márgenes microlobulados, los márgenes espiculados y las calcificaciones. Se halló la utilidad diagnóstica para cada uno de los autores y el área bajo la curva ROC.

Los resultados obtenidos fueron similares para los tres autores. Las sensibilidades variaron entre el 72.67% (IC 95%: 65.72-79.62) del tercero y el 67.93% (IC 95%: 60.92-75.95) del segundo, las especificidades entre el 93.29% (IC 95%: 90.76-95.81) del primero y el 90.09% (IC 95%: 89.38-94.80) del segundo y el valor predictivo positivo entre el 82.17% del primero y el 79.11% del segundo (tabla 50).

El área bajo la curva ROC fue de 0.931 (IC 95%: 0.909-0.954) para el primer autor, 0.918 (IC 95%: 0.893-0.943) para el segundo y de 0.927 (IC 95%: 0.903-0.951) para el tercero. En la figura 3 se representan las curvas obtenidas por los tres autores.

4. CATEGORÍA 4

Para valorar si existían criterios ecográficos objetivos que permitiesen subdividir la categoría 4 del sistema BI-RADS®-Ecografía en función de la probabilidad de malignidad de la lesión se seleccionaron sólo las lesiones que fueron clasificadas como categoría 4. La muestra estuvo formada por 302 nódulos, de los que 275 fueron benignos y 27 malignos.

Al igual que se hizo con la totalidad de la muestra, para ver como cada uno de los autores predecía la malignidad de los nódulos de la categoría 4, se diseñó un modelo de regresión logística que incluía como variable dependiente el diagnóstico anatomopatológico (malignidad 1 y benignidad 0) y como variables independientes, la edad de las pacientes, el tamaño del nódulo y todos los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía para cada uno de los autores.

No se observó que el diagnóstico anatomopatológico estuviese relacionado de forma independiente con alguno de los criterios introducidos en la regresión logística para ninguno de los autores.

5. APORTACIÓN ADICIONAL DE LA ECOGRAFÍA

Como ya se mencionó la densidad mamaria es un factor que influye decisivamente en la utilidad diagnóstica de la mamografía, relacionándose un patrón glandular más denso con un mayor tamaño tumoral¹⁴⁰. Dado que las

mujeres jóvenes suelen tener mayor densidad glandular se valoró si existían diferencias entre la edad de las pacientes con nódulos no visibles en la mamografía y la del total de la muestra. La media de edad de las pacientes con nódulos no visibles en la mamografía fue de 44.61 años (IC 95%: 41.99-47.22) y la desviación estándar de 9.76. En la serie completa la media fue de 47.48 años (IC 95%: 46.39-48.58) y la desviación estándar de 13.71, no observándose diferencias significativas entre ambos grupos.

Para valorar si la ecografía aportaba información adicional a la obtenida por la mamografía se relacionaron los hallazgos mamográficos y los ecográficos con el diagnóstico anatomopatológico.

De los 434 nódulos que tenían estudio mamográfico, la mamografía caracterizó como benignos a 127 (29.11%) de los que 122 fueron benignos y 5 malignos en el estudio anatomopatológico. Como sospechosos de malignidad se detectaron 107 nódulos (24.65%) de los que 87 fueron benignos y 20 malignos, y como altamente sospechosos de malignidad 144 (33.18%) de los que 11 fueron benignos y 133 malignos.

Al relacionar los hallazgos mamográficos y los ecográficos para cada uno de los autores se obtuvieron los siguientes resultados:

A. AUTOR 1

De las 127 mamografías con nódulos de apariencia benigna este autor clasificó ecográficamente como categoría 3 a 44 nódulos (34.65%), siendo todos benignos en el estudio anatomopatológico, como categoría 4 a 76

(59.84%), de los que 74 fueron benignos y 2 malignos, y como categoría 5 a 7 (5.51%), de los que 4 fueron benignos y 3 malignos.

De las 107 mamografías con nódulos con baja o moderada sospecha de malignidad clasificó ecográficamente como categoría 3 a 14 (13.08%) siendo todos benignos, como categoría 4 a 71 (66.35%), de los que 63 fueron benignos y 8 malignos, y como categoría 5 a 22 (20.56%), de los que 10 fueron benignos y 12 malignos.

De las 144 mamografías con nódulos con alta sospecha de malignidad no clasificó ecográficamente ningún nódulo como categoría 3, como categoría 4 a 14 (9.72%) de los que 3 fueron benignos y 11 malignos, y como categoría 5 a 130 (90.28%) de los que 8 fueron benignos y 122 malignos.

Hubo además 56 nódulos que no fueron visibles en la mamografía. En el estudio ecográfico 15 (26.78%) fueron clasificados como categoría 3, siendo todos benignos, 30 (53.58%) como categoría 4, de los que 27 fueron benignos y 3 malignos, y 11 (19.64%) como categoría 5, de los que 5 fueron benignos y 6 malignos.

B. AUTOR 2

De las 127 mamografías con nódulos de apariencia benigna el segundo autor clasificó ecográficamente como categoría 3 a 53 nódulos (41.73%), siendo todos benignos en el estudio anatomopatológico, como categoría 4 a

59 (46.46%), de los que 57 fueron benignos y 2 malignos, y como categoría 5 a 15 (11.81%), de los que 12 fueron benignos y 3 malignos.

De las 107 mamografías con nódulos con baja o moderada sospecha de malignidad clasificó ecográficamente como categoría 3 a 21 (19.63%), de los que 20 fueron benignos y 1 maligno, como categoría 4 a 52 (48.60%), de los que 45 fueron benignos y 7 malignos, y como categoría 5 a 34 (31.77%), de los que 22 fueron benignos y 12 malignos.

De las 144 mamografías con nódulos con alta sospecha de malignidad, al igual que el primer autor, no clasificó ecográficamente ningún nódulo como categoría 3, como categoría 4 a 11 (7.64%), siendo todos malignos, y como categoría 5 a 133 (92.36%), de los que 11 fueron benignos y 122 malignos.

De los 56 nódulos que no fueron visibles en la mamografía clasificó en el estudio ecográfico a 13 (23.21%) como categoría 3, siendo todos benignos, a 21 (37.50%) como categoría 4, de los que 17 fueron benignos y 4 malignos, y a 22 (39.28%) como categoría 5, de los que 17 fueron benignos y 5 malignos.

C. AUTOR 3

El tercero de los autores, de las 127 mamografías con nódulos de apariencia benigna clasificó ecográficamente como categoría 3 a 43 nódulos (33.86%), siendo todos benignos en el estudio anatomopatológico, como categoría 4 a 76 (59.84%), de los que 73 fueron benignos y 3 malignos, y como categoría 5 a 8 (6.30%), de los que 6 fueron benignos y 2 malignos.

De las 107 mamografías con nódulos con baja o moderada sospecha de malignidad clasificó ecográficamente como categoría 3 a 12 (11.21%), siendo todos benignos, como categoría 4 a 65 (60.75%), de los que 57 fueron benignos y 8 malignos, y como categoría 5 a 30 (28.04%), de los que 18 fueron benignos y 12 malignos.

De las 144 mamografías con nódulos con alta sospecha de malignidad, al igual que los otros autores, no clasificó ecográficamente ningún nódulo como categoría 3, como categoría 4 a 9 (6.25%), de los que 1 fue benigno y 8 malignos, y como categoría 5 a 135 (93.75%), de los que 10 fueron benignos y 125 malignos.

De los 56 nódulos que no fueron visibles en la mamografía clasificó en el estudio ecográfico a 12 (21.43%) como categoría 3, siendo todos benignos, a 33 (58.93%) como categoría 4, de los que 28 fueron benignos y 5 malignos, y a 11 (19.64%) como categoría 5, de los que 7 fueron benignos y 4 malignos.

Según estos resultados la ecografía permitió diagnosticar 14 carcinomas y 46 nódulos benignos más que la mamografía. Sin embargo, cuando se agrupan las categorías mamográficas y ecográficas del sistema BI-RADS® en función de la actitud a seguir (seguimiento para la categoría 3 o biopsia para las categorías 4 y 5), se observa que si bien la ecografía presenta una sensibilidad y valor predictivo negativo discretamente superiores a los de la mamografía, su especificidad y su valor predictivo positivo son claramente inferiores (tabla 51).

DISCUSIÓN

1. GLOBALES

La prevalencia de nódulos malignos en nuestro estudio fue del 30.61% (IC 95%: 26.98-34.50). El número total de los mismos fue 184, inferior al observado en nuestro servicio durante los tres años que duró el estudio en los que se diagnosticaron 260 cánceres de mama. Esta diferencia se debe a que hubo lesiones de apariencia maligna (distorsiones arquitecturales sin masa subyacente, microcalcificaciones...) que por sus características radiológicas fueron biopsiadas con control mamográfico y no se les realizó ecografía.

Al estudiar las lesiones malignas se observó que la edad media de las pacientes ($p < 0.001$) y el tamaño medio de los nódulos ($p = 0.011$) eran mayores en este grupo que en el de las lesiones benignas.

El que las pacientes con mayor edad tengan más lesiones malignas es un dato conocido y esperable puesto que la incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad. En Estados Unidos la incidencia por debajo de los 39 años es de 0.48 (1 de cada 207 mujeres), en el grupo de 40 a 59 años de 4.18 (1 de cada 24) y en el de 60 a 79 años de 7.49 (1 de cada 13)²⁹.

El que el tamaño medio de los nódulos malignos sea mayor que el de los benignos puede ser debido a tres factores. El primero pudiera ser el no haber incluido en el estudio lesiones benignas en seguimiento, que generalmente son lesiones no palpables y por tanto de menor tamaño, ya que las lesiones

sólidas palpables generalmente no se controlan pues se prefiere su exéresis quirúrgica. El segundo la propia edad de las pacientes, puesto que las mujeres jóvenes están más concienciadas sobre la importancia del diagnóstico precoz y acuden antes al médico si descubren cualquier anomalía. Por el contrario las pacientes de mayor edad continúan mostrando “vergüenza” ante este tipo de problemas, aunque afortunadamente su número ha disminuido debido a las campañas desarrolladas desde las instituciones sanitarias. El tercero pudieran ser los falsos negativos, una de las consecuencias indeseables del cribado mamográfico, puesto que ante una mamografía reciente “normal” la mujer no acude a su médico hasta que la lesión varía ostensiblemente de tamaño o incluso espera hasta el siguiente control mamográfico.

Una limitación del estudio pudiera ser que los tres radiólogos participantes sabían que a todos los nódulos incluidos en el mismo se les realizaría una biopsia diagnóstica. La certeza de que todos los nódulos tendrían un diagnóstico anatomopatológico pudiera haber influido en su decisión a la hora de valorarlos y establecer la categoría de los mismos ya que un falso negativo no tendría repercusión clínica. Sin embargo, el patrón oro es el diagnóstico anatomopatológico por lo que era imprescindible su inclusión para poder evaluar la utilidad diagnóstica de los criterios estudiados.

2. CRITERIOS DE STAVROS Y COLS.

2.1. UTILIDAD DIAGNÓSTICA

La gran mayoría de los trabajos publicados, excepto los de Stavros y cols.⁷⁷ y Baker y cols¹²⁵, valoran la mamografía y la ecografía simultáneamente, como de hecho ocurre en la práctica clínica habitual. En nuestro estudio la valoración se realizó sin tener conocimiento de los hallazgos mamográficos ni de la historia clínica. Este hecho que podría considerarse una limitación pensamos que no lo es, ya que conocer el aspecto mamográfico de una lesión puede influir en la valoración ecográfica que se haga de la misma y por tanto en la utilidad diagnóstica de los criterios que presente.

En nuestra serie, de los criterios de malignidad descritos por Stavros y cols⁷⁷, la mejor utilidad diagnóstica para los tres autores la obtuvieron las espiculaciones y el diámetro mayor anteroposterior. Las espiculaciones mostraron una sensibilidad para cada uno de los autores del 70%, 48% y 75%, una especificidad del 91%, 93% y 90% y un valor predictivo positivo del 77%, 75% y 77% respectivamente. La sensibilidad del diámetro mayor anteroposterior para cada uno de los autores fue del 27%, 35% y 24%, la especificidad del 97%, 96% y 96% y el valor predictivo positivo del 81%, 78% y 72% respectivamente.

Estos resultados coincidieron con los observados por Stavros y cols⁷⁷. En su serie, con una prevalencia de cáncer de mama del 17%, obtuvieron un valor predictivo positivo del 91% para las espiculaciones y del 81% para el diámetro mayor anteroposterior. Como en nuestra serie, el resto de los criterios de malignidad presentaban valores predictivos positivos bastante inferiores a los mencionados.

Si bien el resto de los criterios de malignidad no tuvieron un alto valor predictivo positivo de forma aislada, los nódulos que fueron malignos en el estudio anatomopatológico presentaban varios de ellos. Así, de los 184 nódulos malignos, 33 (17.90%) presentaron cuatro criterios de malignidad, 50 (27.20%) cinco criterios y 37 (20.10%) seis criterios. Los nódulos malignos tuvieron una media de 4.70 criterios de malignidad, resultado inferior al obtenido por Stavros y cols. en su serie en la que la media fue de 5.30 criterios.

De los criterios de benignidad la mejor utilidad diagnóstica para los tres autores la obtuvieron la cápsula delgada y ecogénica con una sensibilidad del 99%, 98% y 100%, una especificidad del 38%, 46% y 31% y un valor predictivo negativo del 99%, 97% y 98% respectivamente, el criterio no más de tres lobulaciones bien circunscritas con una sensibilidad del 98% para los tres, una especificidad del 24%, 31% y 37% respectivamente, y un valor predictivo negativo del 97% para los tres, y la forma ovoide con una

sensibilidad del 98%, 96% y 96%, una especificidad del 37%, 31% y 47%, y un valor predictivo negativo del 97%, 95% y 96% respectivamente.

Estos resultados coinciden parcialmente con los observados por Stavros y cols⁷⁷. En su serie los mejores valores predictivos negativos los obtuvieron la hiperecogenicidad con un 100% y no más de tres lobulaciones bien circunscritas con un 99%. Hay que reseñar que de los 750 nódulos sólidos de su serie 42 eran hiperecogénicos, todos benignos en el estudio anatomopatológico. Sin embargo, en la nuestra y en las de otros autores la hiperecogenicidad es un criterio muy poco frecuente, por lo que sus valores no son representativos. En nuestro trabajo el resto de los criterios de benignidad presentaron valores predictivos negativos muy inferiores a los reseñados por estos autores. Una de las razones que podrían explicar esta diferencia, además de la diferente prevalencia de cánceres, es que en nuestro estudio se valoraron imágenes estáticas y no en tiempo real. Las imágenes en tiempo real, aunque tienen menor definición, proporcionan mayor información y permiten detectar con mayor exactitud la presencia o no de alguno de los criterios.

Rahbar y cols.¹²⁶ agruparon todos los criterios de Stavros y cols⁷⁷, tanto los malignos como los benignos, en sólo seis (forma, diámetro, márgenes, ecogenicidad, pseudocápsula ecogénica y transmisión acústica) a los que añadieron dos más que clásicamente habían sido considerados como típicos de los fibroadenomas (ecotextura homogénea de la lesión y refracción en los

bordes). Este hecho dificulta comparar sus resultados con los de otros autores. En su serie, con una prevalencia de cáncer de mama del 23%, los mayores valores predictivos negativos los obtuvieron la forma ovoide con un 94%, el margen circunscrito con un 91%, la presencia de refracción lateral con un 90% y que fuese “más ancho que alto con un ratio mayor de 1.4” con un 89%.

De los 601 nódulos que integraron nuestra muestra 27 (4.4%) fueron catalogados como benignos por el primer y el segundo autor y 39 (6.4%) por el tercero. Todos los nódulos benignos por ecografía para el primer y segundo autor lo fueron también en el estudio anatomopatológico, si bien uno de los catalogados como benigno por el tercero fue maligno. Stavros y cols.⁷⁷ clasificaron como benignos 424 nódulos (56%) de los que 2 (0.5%) fueron malignos en el estudio anatomopatológico. Las importantes diferencias observadas probablemente estén relacionadas con que en nuestro estudio se valoraron imágenes estáticas y no en tiempo real, como ya se comentó anteriormente, y, sobre todo, con uno de los criterios de malignidad, la “hipoecogenicidad”. Este criterio fue descrito por Stavros y cols. como “markedly hypoechoic”, lo que podría traducirse por “notablemente o marcadamente hipoecoico”. Sin embargo, para que el criterio fuese más reproducible, en todos los estudios realizados posteriormente, incluido el nuestro, se definió el criterio sólo como “hipoecoico”, estableciendo como punto de referencia la ecogenicidad de la

grasa de la mama. Esta corrección también fue adoptada posteriormente por el sistema BI-RADS®-Ecografía. En nuestra serie los nódulos hipoecoicos fueron 479 (80%), de los que 316 (66%) fueron benignos. La diferencia al interpretar el criterio “hipoecoico” produjo que la mayoría de los fibroadenomas, que son hipoecoicos con respecto a la grasa, no pudiesen ser considerados como lesiones benignas en nuestro trabajo. Sólo pudieron incluirse en esta categoría los nódulos hiperecoicos e isoecoicos con respecto a la grasa, poco frecuentes ambos.

Como ya se mencionó, Stavros y cols.⁷⁷ clasificaron como benignos 424 nódulos, de los que 2 (0.5%) fueron malignos en el estudio anatomopatológico. En su serie, con una prevalencia de carcinomas del 17%, al aplicar los criterios descritos por él, el ratio de biopsias benignas/malignas hubiese disminuido de 5:1 a 1.6:1, lo que hubiese permitido disminuir el número de biopsias en un 56%, aunque se habrían diagnosticado erróneamente como benignos dos carcinomas. Nuestros resultados, al igual que los obtenidos por otros autores, son muy inferiores.

En nuestra serie, 27 nódulos fueron catalogados como benignos por el primer y el segundo autor y 39 por el tercero. Todos fueron finalmente benignos excepto uno del tercer autor. Por tanto, con una prevalencia de carcinomas del 31%, el ratio de biopsias benignas/malignas hubiese disminuido sólo de 3.27:1 a 3.11:1 para los dos primeros autores y a 3.05:1 para el tercero, disminuyendo el número de biopsias entre un 4.5% y un

6.5%, sin diagnosticar erróneamente ningún carcinoma los dos primeros autores y uno el tercero.

Rahbar y cols.¹²⁶ catalogaron como benignas 26 lesiones (16%), siendo todas benignas en el estudio anatomopatológico. En su serie, con una prevalencia de cáncer del 23%, el ratio de biopsias benignas/malignas hubiese disminuido de 4.26:1 a 3.58:1, disminuyendo el número de biopsias un 16% sin diagnosticar erróneamente ningún carcinoma.

En todas las series mencionadas el porcentaje de lesiones malignas diagnosticadas erróneamente como benignas siguiendo los criterios de Stavros y cols. fue igual o inferior al 2% recomendado por el “American College of Radiology”.

2.2. CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR

Sólo se encontraron dos trabajos que hayan valorado la variabilidad interobservador de los criterios descritos por Stavros y cols⁷⁷, aunque por su diferente diseño, tamaño muestral y prevalencia de carcinomas hay que ser prudentes al interpretar los resultados.

En nuestra serie, los criterios de malignidad que presentaron una buena concordancia interobservador fueron la sombra posterior ($\kappa= 0.78$), las espiculaciones ($\kappa= 0.69$), el diámetro mayor anteroposterior ($\kappa= 0.68$) y la presencia de calcificaciones puntiformes ($\kappa= 0.68$). Todos los criterios de

benignidad presentaron buena concordancia ($\kappa = 0.61-0.72$) excepto la hiperecogenicidad ($\kappa = 0.50$).

Rahbar y cols.¹²⁶ obtuvieron una concordancia excelente para todos los criterios ($\kappa > 0.81$) excepto para la cápsula ecogénica, la transmisión del sonido y la ecotextura de la lesión, en los que la concordancia fue buena ($\kappa = 0.61-0.71$). Los resultados obtenidos por estos autores fueron superiores a los nuestros, si bien hay que tener en cuenta, además de las diferencias ya comentadas respecto a los criterios valorados, que los tres radiólogos que interpretaron las lesiones realizaron un entrenamiento conjunto previo, hecho que como demostraron Berg y cols.¹⁴¹ aumenta la concordancia interobservador tanto para los criterios como para la categoría asignada al nódulo.

En el estudio de Baker y cols.¹²⁵ existía una considerable variabilidad entre los observadores para determinar si un determinado criterio estaba o no presente, ya que sólo uno de ellos, la forma, obtuvo una concordancia buena ($\kappa = 0.80$). El resto de los criterios presentaron una concordancia moderada ($\kappa = 0.45$ y 0.55), excepto la ecogenicidad del nódulo y la cápsula ecogénica en los que la concordancia fue baja ($\kappa = 0.4$) e insignificante ($\kappa = 0.09$) respectivamente. Algunos de los criterios como la extensión ductal, el patrón ramificado y las espiculaciones no fueron valorados ya que en su muestra, que sólo incluía 60 lesiones, no estaban presentes de forma significativa.

En ninguno de los trabajos mencionados se presentó la concordancia por parejas de autores. En nuestra serie los criterios que menos variaciones presentaron entre parejas fueron la sombra posterior ($\kappa= 0.76-0.79$) y el diámetro mayor anteroposterior ($\kappa= 0.67-0.70$) entre los de malignidad, y el criterio menos de tres lobulaciones ($\kappa= 0.58-0.65$) y la forma ovoide ($\kappa= 0.67-0.79$) entre los de benignidad.

2.3. CRITERIOS PREDICTORES DE MALIGNIDAD

Stavros y cols.⁷⁷ calcularon los *odds ratios* (OR) de todos sus criterios mediante el cociente valor predictivo positivo/prevalencia, mientras que en nuestro estudio se calcularon sólo los de los criterios que fueron predictores y protectores de malignidad de forma independiente a través de una regresión logística.

Los criterios que mejor predijeron la malignidad en su serie fueron las espiculaciones (OR= 5.5) y el diámetro mayor anteroposterior (OR= 4.9). En la nuestra, para los tres autores, también fueron las espiculaciones y el diámetro mayor anteroposterior pero con *odds ratios* superiores (OR= 5.5-11.7 y OR= 5.4-1.9 respectivamente). Sin embargo, sí se observaron diferencias respecto a los criterios protectores de malignidad. Para Stavros y cols.⁷⁷ los mejores *odds ratios* los obtuvieron la hiperecogenicidad (OR= 0), la forma ovoide y el criterio no más de tres lobulaciones bien circunscritas (OR= 0.05 ambos). En nuestra serie fueron la cápsula delgada (OR= 0.09-

0.13) y la forma ovoide (OR= 0.27-0.34). Como ya se mencionó, Stavros y cols.⁷⁷ detectaron 42 lesiones hiperecogénicas, ninguna de ellas maligna, hecho que no se produjo en nuestra serie, lo que explicaría las diferencias observadas.

En la tabla 52 se muestran los *odds ratios* de los criterios que fueron predictores y protectores de malignidad de forma independiente en nuestra serie comparándolos con los del trabajo de Stavros y cols.

El modelo creado con las variables que se habían relacionado de forma significativa con la malignidad para al menos dos de los autores obtuvo una excelente utilidad diagnóstica, mostrando un área bajo la curva ROC de 0.903 para el primer autor, de 0.897 para el segundo y de 0.917 para el tercero.

3. SISTEMA BI-RADS[®]-ECOGRAFÍA

3.1. UTILIDAD DIAGNÓSTICA

Cuando se compararon los resultados obtenidos por los tres autores de nuestro trabajo se evidenció que de entre los descriptores del sistema BI-RADS[®]-Ecografía que son variables dicotómicas, la mejor utilidad diagnóstica la obtuvieron la orientación, el margen espiculado y los límites de la lesión. La orientación mostró una sensibilidad para cada uno de los autores del

67%, 78% y 84%, una especificidad del 75%, 70% y 66%, un valor predictivo positivo del 54%, 54% y 53% y un valor predictivo negativo del 84%, 88% y 91% respectivamente. La sensibilidad del margen espiculado para cada uno de los autores fue del 62%, 35% y 62%, la especificidad del 93%, 97% y 92%, el valor predictivo positivo del 79%, 85% y 77% y el valor predictivo negativo del 85%, 77% y 85% respectivamente. Por último, los límites de la lesión mostraron para los tres autores una sensibilidad del 66%, 54% y 77%, una especificidad del 88%, 85% y 86%, un valor predictivo positivo del 71%, 61% y 71% y un valor predictivo negativo del 86%, 81% y 89% respectivamente.

El edema de los tejidos periféricos también presentó una buena utilidad diagnóstica para el primer y segundo autor (sensibilidad del 62% y 63%, especificidad del 94% y 87%, valor predictivo positivo del 82% y 69% y valor predictivo negativo del 85 y 84% respectivamente). Que este descriptor no haya obtenido una buena utilidad diagnóstica para el tercer autor (sensibilidad del 18%) se debe a que sólo lo identificó en 41 de los nódulos, mientras que el primero y segundo lo hicieron en 139 y 169 nódulos respectivamente.

El margen circunscrito presentó para los tres autores una alta sensibilidad (100%, 98% y 98%) y valor predictivo negativo (100%, 98% y 98%), si bien su especificidad fue baja (27%, 35% y 32%). De los tres descriptores que definen el margen de la lesión (margen indistinto, angulado y microlobulado) el margen indistinto es el que presentó para los tres autores

la mejor especificidad (94%, 89% y 87%) y el mejor valor predictivo positivo (61%, 60% y 67%). El margen microlobulado obtuvo la mayor sensibilidad (67%, 84% y 67%) y la menor especificidad (35%, 39% y 50%) para los tres.

En la serie de Hong y cols¹³¹, donde únicamente se evaluaron los valores predictivos positivos y negativos de los descriptores, fueron el margen espiculado y la forma irregular los que presentaron el mayor valor predictivo positivo para malignidad (86% y 62% respectivamente). En nuestra serie el margen espiculado también obtuvo un buen valor predictivo positivo para todos los autores (79%, 85% y 76% respectivamente). Sin embargo, en otros trabajos se obtienen resultados muy inferiores, refiriendo que el margen espiculado es poco frecuente y que, en ocasiones, es difícil de diferenciar del halo ecogénico, sobre todo en las lesiones de pequeño tamaño¹³².

En la serie de Hong y cols. los criterios que mejor predijeron la benignidad fueron el margen circunscrito, la forma oval y la orientación de la lesión, con valores predictivos negativos del 90%, 84% y 78% respectivamente. En nuestra serie el margen circunscrito también fue el descriptor que presentó el mejor valor predictivo negativo para los tres autores (100%, 97% y 97% respectivamente) seguido de la orientación (83%, 88% y 91% respectivamente). Sin embargo, la forma ovoide, con valores predictivos negativos que variaron entre un 57% y un 63%, fue superada por otros descriptores.

Según los resultados publicados hasta el momento, los descriptores que representan las alteraciones de los tejidos circundantes al nódulo aparecen

infrecuentemente y, si están presentes, generalmente sugieren que la lesión es maligna. En la serie de Hong y cols.¹³¹ sólo 56 nódulos (14%) tenían alteraciones de los tejidos circundantes, de los que el 75% eran malignos, y en la serie de Constantini y cols.¹³² 29 (16%), de los que el 59% eran malignos. En la nuestra estos descriptores se identificaron con mayor frecuencia, si bien existió una amplia variabilidad entre los tres autores. El primer autor identificó alguno de los descriptores que representan alteraciones de los tejidos circundantes en 185 nódulos (31%), de los que el 73% fueron malignos, el segundo en 245 nódulos (41%), de los que el 60% fueron malignos y el tercero en 84 (14%), de los que el 79% fueron malignos. El hecho de que existiera una diferencia tan amplia al identificar este tipo de descriptores entre los autores de nuestro trabajo pudiera ser debido a que hasta la publicación del sistema BI-RADS®-Ecografía sólo se valoraban las características del nódulo sin prestar atención al tejido circundante, por lo que aún no existe la costumbre de valorarlos. Esto hecho también puede ser la causa de que en las series de Hong y cols. y Constantini y cols. su porcentaje fuese tan bajo.

Si se analizan individualmente los descriptores que representan alteraciones de los tejidos circundantes todos son más frecuentes en los nódulos malignos que en los benignos, con porcentajes que varían entre el 54% y el 86%. El edema es el identificado con mayor frecuencia por todos los autores seguido de los cambios ductales y la distorsión arquitectural. Los menos frecuentes son el engrosamiento y la retracción de la piel, dato

esperable puesto que su presencia generalmente indica una lesión maligna en un estadio muy avanzado.

Cuando se analizaron los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía que no son variables dicotómicas se observó que la morfología irregular del descriptor morfología presentaba la mejor utilidad diagnóstica para los tres autores, ya que de los 184 carcinomas de la serie sólo 2 no presentaron morfología irregular para el primer autor, 9 para el segundo y 7 para el tercero. Del descriptor microcalcificaciones fueron las microcalcificaciones dentro del nódulo las que presentaron la mejor utilidad diagnóstica para los tres autores. No se encontraron referencias a la utilidad diagnóstica de los descriptores que no son variables dicotómicas en los trabajos antes mencionados.

Respecto a la utilidad diagnóstica de la categoría que se asignó al nódulo se observaron resultados similares para los tres autores. La peor utilidad diagnóstica la presentó la categoría 4, dato esperable puesto que incluye lesiones con probabilidad de ser malignas de entre un 3 y un 94%. No se pudo determinar la utilidad diagnóstica de la categoría 3 para el primer autor ni para el tercero ya que ninguno de los nódulos que incluyeron en esa categoría fue maligno en el estudio anatomopatológico. La categoría 5 presentó muy buena utilidad diagnóstica para los tres autores (sensibilidad 85%, 86% y 85%, especificidad 91%, 80% y 85 %, valor predictivo positivo

81%, 65% y 70% y valor predictivo negativo 92%, 93% y 92% respectivamente). Estos resultados son difíciles de comparar con los de otros autores ya que hasta el momento sólo se ha encontrado un trabajo, el publicado por Constantini y cols.¹³² en el año 2006, en el que se valoró la utilidad diagnóstica de la categoría asignada al nódulo. Hay que reseñar que estos autores obtuvieron el valor predictivo positivo dividiendo el número de cánceres por el número total de nódulos incluidos en esa categoría y el valor predictivo negativo dividiendo el número de lesiones benignas por el número total de nódulos incluidos en esa categoría. En su serie la categoría 3 presentó un valor predictivo positivo del 8% y negativo del 92 %, la categoría 4 un valor predictivo positivo del 47% y negativo del 63% y la categoría 5 un valor predictivo positivo del 87% y negativo del 13%. En la nuestra, utilizando el mismo método, se obtendría para la categoría 3 un valor predictivo positivo del 0%, 0.7% y 0% y negativo del 100%, 99% y 100% para el primer, segundo y tercer autor respectivamente. Para la categoría 4 el valor predictivo positivo sería del 9%, 12% y 10% y el negativo del 91%, 88% y 90%, y para la categoría 5 el valor predictivo positivo sería del 81%, 65% y 72% y el negativo del 19%, 35% y 28%. Las diferencias observadas entre la serie de Constantini y cols. y la nuestra pueden ser explicadas porque su serie es menor y la prevalencia de lesiones malignas es muy superior (de los 178 nódulos valorados 105 eran malignos) y porque no siguen estrictamente los criterios establecidos por el sistema BI-RADS®-Ecografía para incluir a un nódulo en las categorías diagnósticas. Como ejemplo cabe destacar que

incluían en la categoría 3 los nódulos que tenían margen indistinto o sombra posterior como único signo de sospecha, admitiendo en sus conclusiones finales que si no hubiesen considerado los nódulos con el margen indistinto en la categoría 3 el valor predictivo negativo de la misma habría alcanzado el 96%.

Cha y cols. publicaron en el año 2005 un trabajo en el que tres autores¹⁴² valoraron si existían diferencias para la utilidad diagnóstica de los criterios del sistema BI-RADS[®]-Ecografía entre la ecografía en modo B convencional y la ecografía con imagen espacial compuesta (SonoCT[®]). La imagen espacial compuesta es un método en el que la información ecográfica se obtiene desde diferentes ángulos de insonación para posteriormente combinarla y formar una única imagen. El que la imagen se obtenga utilizando diferentes ángulos de insonación reduce los artefactos inherentes a la imagen ecográfica convencional, permite delinear mejor los márgenes de las distintas estructuras y mejora el contraste de la imagen. Por el contrario limita la valoración de la transmisión del sonido por detrás de las lesiones. El estudio no demostró diferencias significativas en la caracterización de las lesiones entre ambas técnicas. Usando la ecografía en modo B el área bajo la curva ROC que obtuvieron los tres autores varió entre 0.79 y 0.88 incluyendo todos los criterios. En nuestra serie el área bajo la curva ROC fue superior (0.92-0.93), si bien sólo se incluyeron los criterios que se asociaron independientemente a la malignidad en la regresión logística para al menos dos de los autores.

En nuestro estudio, siguiendo los criterios establecidos por el sistema BI-RADS[®]-Ecografía, 105 nódulos fueron clasificados como benignos por el primer autor, 141 por el segundo y 96 por el tercero. Todos fueron benignos en el estudio anatomopatológico excepto uno del segundo autor. Por tanto, en nuestra serie, con una prevalencia de carcinomas del 31%, el ratio de biopsias benignas/malignas hubiese disminuido de 3.27:1 a 2.69:1 para el primer autor y a 2.73:1 para el tercero sin errar ningún carcinoma y a 2.5:1 para el segundo diagnosticando como benigno un carcinoma (0,7%). En la serie de Hong y cols.¹³¹ 172 nódulos fueron clasificados como benignos, de los que finalmente 16 fueron malignos. Con una prevalencia de carcinomas del 35%, el ratio de biopsias benignas/malignas hubiese disminuido de 2.86:1 a 1.63:1, pero hasta 16 carcinomas se hubiesen diagnosticado erróneamente como benignos. En la serie de Constantini y cols.¹³² 26 nódulos fueron clasificados como benignos de los que 2 fueron malignos. Con una prevalencia de carcinomas del 59%, el ratio de biopsias hubiese disminuido de 1.69:1 a 1.44:1 y se hubiesen diagnosticado erróneamente como benignos dos carcinomas.

El porcentaje de biopsias evitables en nuestra serie habría sido del 17% para el primer autor, del 23% para el segundo y del 16% para el tercero, en la de Hong y cols. del 43% y en la de Constantini y cols. del 15%.

Hay que destacar que el número de carcinomas diagnosticados como lesiones benignas en estas dos últimas series excedería el 2% recomendado por el "American College of Radiology" (9% y 8% respectivamente). En la

nuestra fue del 0.7% para el segundo autor y del 0% para el primero y el tercero.

En nuestra serie, cuando se utilizaron los criterios del sistema BI-RADS®-Ecografía, el porcentaje de biopsias evitables fue muy superior al obtenido cuando se emplearon los criterios descritos por Stavros y cols. Esto probablemente se deba a que los nódulos incluidos en la categoría 3 del sistema BI-RADS®-Ecografía (nódulo sólido con márgenes bien definidos, forma ovalada y orientación horizontal) se correlacionan mejor con el aspecto ecográfico que presenta la lesión sólida benigna mamaria más frecuente, el fibroadenoma, que con la clasificación realizada por Stavros y cols.

3.2. CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR

Sólo se encontró un trabajo que haya valorado la variabilidad interobservador de los criterios del sistema BI-RADS®-Ecografía, el publicado por Lazarus y cols.¹³³ en el año 2006. Su incluía 94 lesiones valoradas tanto por mamografía como por ecografía, con una prevalencia de cáncer del 34%.

En nuestra serie la vascularización obtuvo la concordancia interobservador más alta ($\kappa = 0.94$), si bien no es útil en la práctica clínica ya que, como ya se mencionó al describir dicho criterio, no existe ningún patrón de vascularización específico.

Para el margen circunscrito se obtuvo una buena concordancia tanto en nuestra serie como en la de Lazarus y cols. ($\kappa = 0.65$ y 0.71 respectivamente). También fue buena la concordancia por parejas de autores ($\kappa = 0.66$, 0.63 y 0.65), lo que confiere a este descriptor gran utilidad en la práctica clínica dado su alto valor predictivo negativo (entre el 97% y el 100%).

Las calcificaciones también obtuvieron una buena concordancia, tanto entre los tres autores ($\kappa = 0.63$) como por parejas ($\kappa = 0.58$, 0.69 y 0.63), no pudiendo comparar dichos resultados con los de Lazarus y cols. ya que en su serie este descriptor sólo fue identificado ocasionalmente. Si se analizan los descriptores incluidos dentro de las calcificaciones se observa que mientras que la concordancia es buena para las microcalcificaciones dentro del nódulo ($\kappa = 0.64$) ésta es baja para las que están fuera del mismo ($\kappa = 0.35$). Estos resultados confirman lo observado por Stavros y cols. al afirmar que las microcalcificaciones, que se observan como lesiones puntiformes hiperecogénicas, son difícilmente visibles en el tejido mamario normal que es heteroecoico, pero que cuando están dentro de una lesión son claramente visibles.

También la morfología obtuvo una buena concordancia para los tres autores ($\kappa = 0.61$) y por parejas, salvo para la combinación entre el primer y el tercer autor que fue moderada ($\kappa = 0.63$, 0.57 y 0.63). En la serie de Lazarus y cols. la concordancia para este criterio también fue buena ($\kappa = 0.66$). Cuando se analizaron los descriptores de la morfología (ovalada, redondeada e irregular) tanto en su serie como en la nuestra, la morfología

ovalada y la irregular presentaron una buena concordancia ($\kappa \geq 0.61$) mientras que la redondeada fue poco frecuente y presentó una baja concordancia interobservador ($\kappa < 0.4$).

De los restantes criterios, la orientación y los límites de la lesión presentaron valores de concordancia moderados ($\kappa = 0.59$ y 0.56 respectivamente), inferiores a los obtenidos por Lazarus y cols. ($\kappa = 0.61$ y 0.69 respectivamente), mientras que las espiculaciones y los márgenes microlobulados también presentaron en nuestra serie una concordancia moderada pero superior a la obtenida por este autor ($\kappa = 0.55$ y 0.26 para las espiculaciones y $\kappa = 0.43$ y 0.25 para las microlobulaciones).

El resto de los descriptores usados para definir los márgenes de la lesión, margen indistinto y margen angulado, presentaron baja concordancia tanto en nuestra serie ($\kappa = 0.35$ y 0.37 respectivamente) como en la suya ($\kappa = 0.22$ ambos). También fueron bajas las concordancias observadas para el patrón ecográfico y los hallazgos acústicos posteriores ($\kappa = 0.40$ y 0.37 respectivamente), siendo similares a las obtenidas por Lazarus y cols. Es de destacar que si analizamos por separado los descriptores de los hallazgos acústicos posteriores, la sombra posterior presenta una buena concordancia en ambas series ($\kappa = 0.72$ en nuestra serie y $\kappa = 0.66$ en la de Lazarus y cols.). Esto puede deberse a que la sombra posterior se ha considerado clásicamente como un criterio de malignidad, por lo que es buscada y fácilmente identificada al valorar un nódulo.

Como ya se comentó, los descriptores que representan las alteraciones de los tejidos circundantes sugieren que la lesión es maligna. En la serie de Lazarus y cols. no se calculó su concordancia debido a que se identificaron en pocas ocasiones. En nuestra serie su concordancia fue baja o insignificante y presentaron las mayores variaciones por parejas de autores.

Por último, la categoría asignada al nódulo obtuvo una buena concordancia interobservador, tanto entre los tres autores ($\kappa = 0.68$) como por parejas ($\kappa = 0.64, 0.72$ y 0.68). Sin embargo, en la serie de Lazarus y cols.¹³³ la concordancia fue baja ($\kappa = 0.28$). En nuestra serie, al valorar cada categoría por separado, las categorías 3 y 5 tuvieron buena concordancia ($\kappa = 0.77$ y 0.68 respectivamente), mientras que la de la categoría 4 fue moderada ($\kappa = 0.59$). En la serie de Lazarus y cols. sólo la categoría 5 obtuvo una concordancia moderada ($\kappa = 0.56$), siendo baja la de las categorías 3 y 4. Estas diferencias pueden deberse a que en el trabajo de Lazarus y cols. las lesiones fueron valoradas por cinco radiólogos. Sin embargo, también es cierto que la categoría fue determinada usando la mamografía y la ecografía conjuntamente, lo que permitiría una mejor caracterización de la lesión y una mayor concordancia.

3.3. CRITERIOS PREDICTORES DE MALIGNIDAD

Sólo se encontró un trabajo, el publicado por Zonderland y cols. en el año 2000¹⁴³, en el que se realizó un análisis multivariante para identificar los

descriptores del sistema BI-RADS® que se relacionaban de forma independiente con la malignidad. En una serie de 1103 pacientes con 272 carcinomas estos autores valoraron la forma, los márgenes, la orientación, la ecogenicidad de la lesión, la transmisión del sonido y su tamaño. En el análisis univariante observaron asociación con la malignidad ($p < 0.001$) los descriptores forma irregular, márgenes mal definidos o no circunscritos, orientación indeterminada o vertical, hipoecogenicidad y sombra posterior o sin cambios en la transmisión del sonido. Sin embargo, en el análisis multivariante sólo se asociaron independientemente con la malignidad la forma irregular, los márgenes mal definidos o no circunscritos y la sombra posterior (OR= 8.38, 3.05 y 5.84 respectivamente). En nuestra serie los criterios que se asociaron de forma independiente con la malignidad fueron, además de la edad de las pacientes y el tamaño del nódulo, la orientación, los márgenes microlobulados, los márgenes espiculados y las calcificaciones, éste último sólo para dos de los autores. En la tabla 53 se presentan los *odds ratios* de los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía que fueron predictores de malignidad en nuestra serie comparándolos con los obtenidos por Zonderland y cols. Estos autores destacan en sus conclusiones que el poder discriminatorio de estos criterios no es absoluto ya que en 38 de los cánceres de su serie no fue identificado ninguno de ellos y que en 11 de las lesiones benignas estaban todos presentes.

El modelo creado con las variables que se habían relacionado de forma significativa con la malignidad para al menos dos de los autores obtuvo una excelente utilidad diagnóstica, mostrando un área bajo la curva ROC de 0.931 para el primer autor, de 0.918 para el segundo y de 0.927 para el tercero. Cuando se desarrolla un modelo para diferenciar las lesiones sólidas mamarias benignas de las malignas éste debe ser además de útil reproducible. En nuestra serie todos los descriptores que se asociaron de forma independiente a la malignidad presentaron valores de concordancia moderados, excepto los de las calcificaciones que fueron buenos. La formación continuada y el entrenamiento, como ya ha sido demostrado, ayudarían a disminuir la variabilidad en la práctica clínica¹⁴¹.

4. CATEGORÍA 4

En la categoría 4, formada por nódulos que tienen una probabilidad teórica de ser cáncer que varía desde el 3% al 94%, los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía no permitieron establecer una subclasificación objetiva en función de la probabilidad de malignidad.

Los descriptores de los 302 nódulos incluidos en esta categoría o estaban poco representados o no tuvieron un poder de discriminación suficiente. Una de las causas podría ser el escaso número de lesiones malignas presentes (27). Cuando se analizó la categoría asignada a los nódulos se observó que el porcentaje de malignidad de las lesiones de la

categoría 5 fue del 81%, 65% y 72% para cada autor respectivamente. Dado que el porcentaje de malignidad esperable para las lesiones de la categoría 5 es igual o superior al 95%, esta diferencia implica que los autores sobrevaloraron la probabilidad de malignidad, si bien esta diferencia no tenía significación clínica ya que tanto las lesiones de la categoría 4 como las de la 5 requieren un estudio anatomopatológico.

Los resultados sugieren que sería preciso mejorar la definición de las características de las lesiones que se incluyen en las categorías 4 y 5, tal y como se ha hecho con la categoría 3, lo que mejoraría la precisión diagnóstica y permitiría una subdivisión de la categoría 4 en función de la probabilidad de malignidad.

5. APORTACIÓN ADICIONAL DE LA ECOGRAFÍA

Cuando se compararon los hallazgos mamográficos, los ecográficos y la anatomía patológica se observó que la ecografía permitió diagnosticar más carcinomas, aunque también se incrementó el número de biopsias.

Los tres autores diagnosticaron mediante ecografía 5 carcinomas en los 127 nódulos que habían sido categorizados mamográficamente como benignos. (4%). Estos resultados difieren de los observados en la serie de Stavros y cols.⁷⁷ en la que ningún nódulo clasificado como benigno en la mamografía fue maligno en el estudio anatomopatológico. Esta diferencia puede ser debida a múltiples factores como la calidad de las mamografías

realizadas, la capacidad y experiencia del radiólogo, el porcentaje de mamas con patrón glandular denso...

Mención aparte merecen los 56 nódulos no visibles en la mamografía entre los que hubo 9 carcinomas. De estos 56 nódulos detectados sólo por ecografía 15 fueron clasificados como categoría 3 por el primer autor, 12 por el segundo y 13 por el tercero, no siendo ninguno maligno en el estudio anatomopatológico por lo que hubiera podido evitarse su biopsia.

Por tanto la ecografía permitió diagnosticar 14 carcinomas y 46 nódulos benignos más que la mamografía, aunque para ello el primer autor hubiese debido realizar 78 biopsias más, el segundo 57 y el tercero 71.

Cuando se agruparon las categorías mamográficas y ecográficas del sistema BI-RADS® en función de la actitud a seguir (seguimiento para la categoría 3 o biopsia para las categorías 4 y 5) se observó que la ecografía presentaba una sensibilidad y un valor predictivo negativo discretamente superiores a los de la mamografía (sensibilidades del 100% y 97% y valores predictivos negativos del 100% y 96% respectivamente), si bien la especificidad y el valor predictivo positivo de la mamografía eran claramente superiores (especificidades del 25% y 55% y valores predictivos positivos del 37% y 61% respectivamente). Estos datos se repiten con escasa variabilidad para los tres autores de nuestro trabajo. Otros autores han obtenido resultados similares (sensibilidad del 98%, especificidad del 31%, valor predictivo positivo del 68% y valor predictivo negativo del 92%)¹³² o bien han observado que en las mujeres a las que se realizó las dos pruebas la

aportación la ecografía fue menor y, aunque mejoró la sensibilidad y el valor predictivo negativo, no lo hizo de forma estadísticamente significativa¹²⁶.

Por tanto, el problema más importante del sistema BI-RADS®-Ecografía es su baja especificidad, dado el gran número de falsos positivos de las lesiones de la categoría 4. Lo importante desde el punto de vista de la práctica clínica sería determinar si existe algún grupo de pacientes en los que la realización de una ecografía adicional pudiera aumentar de forma significativa la sensibilidad sin que lo hicieran los falsos positivos. Parece obvio que las pacientes con patrón glandular denso sería el grupo que más podría beneficiarse. Por este motivo, como ya se comentó, se decidió en el año 2004 comenzar un estudio multicéntrico supervisado por el “American College of Radiology Imaging Network” para valorar la eficacia del cribado mediante ecografía en el que están incluidas mujeres con patrón mamario denso.

CONCLUSIONES

1. De los criterios descritos por Stavros y cols. la mejor utilidad diagnóstica para detectar malignidad en una lesión sólida mamaria la obtuvieron las espiculaciones y el diámetro mayor anteroposterior, y para detectar benignidad la cápsula delgada y ecogénica y no más de tres lobulaciones grandes, suaves y bien definidas.
2. Los criterios de Stavros y cols. que presentaron una menor variabilidad interobservador fueron la sombra posterior ($\kappa= 0.78$), las espiculaciones ($\kappa= 0.69$) y el diámetro mayor anteroposterior ($\kappa= 0.68$) entre los de malignidad y la forma ovoide ($\kappa= 0.72$), la presencia de menos de tres lobulaciones grandes, suaves y bien definidas ($\kappa= 0.62$) y la cápsula delgada y ecogénica ($\kappa= 0.61$) entre los de benignidad.
3. Los criterios de Stavros y cols. que predijeron de un modo independiente la malignidad de una lesión fueron las espiculaciones y el diámetro mayor anteroposterior. La forma ovoide y la cápsula delgada y ecogénica fueron factores protectores.
4. La clasificación de una lesión sólida mamaria siguiendo los criterios de Stavros y cols. fue poco útil para disminuir el número de biopsias en los nódulos benignos.

5. Los descriptores del sistema BI-RADS[®]-Ecografía que presentaron una mejor utilidad diagnóstica para detectar malignidad fueron la orientación, el margen espiculado, los límites de la lesión y el edema de los tejidos periféricos. El descriptor margen circunscrito presentó una excelente sensibilidad y valor predictivo negativo (100% ambos) ya que ningún nódulo maligno presentó el margen circunscrito, si bien su especificidad fue baja (27%).
6. Los descriptores del sistema BI-RADS[®]-Ecografía que presentaron una menor variabilidad interobservador fueron la vascularización ($\kappa= 0.94$), el margen circunscrito ($\kappa= 0.65$), las calcificaciones ($\kappa= 0.63$) y la morfología ($\kappa= 0.61$). Fue moderada para la orientación ($\kappa= 0.59$), el margen espiculado ($\kappa= 0.55$) y el margen microlobulado ($\kappa= 0.43$).
7. La categoría asignada a cada lesión siguiendo el sistema BI-RADS[®]-Ecografía mostró una excelente utilidad diagnóstica y variabilidad interobservador ($\kappa= 0.68$; IC95%: 0.64-0.72), sobre todo las categorías 3 y 5. Los excelentes resultados obtenidos en la categoría 3, y dado que sólo uno de los autores clasificó como benigno un nódulo que no lo fue en el estudio anatomopatológico, permitirían disminuir de un modo significativo el número biopsias realizadas, lo que redundaría en una mejor asistencia al disminuir la ansiedad de las pacientes, la morbilidad del proceso y los costes del mismo.

8. Los descriptores del sistema BI-RADS[®]-Ecografía que predijeron la malignidad de un modo independiente fueron la orientación, los márgenes microlobulados, los márgenes espiculados y las calcificaciones. Todos presentaron una concordancia interobservador moderada excepto en las calcificaciones en las que fue buena.
9. No se pudo establecer una subclasificación objetiva de la categoría 4 del sistema BI-RADS[®]-Ecografía en función de la probabilidad de malignidad de una lesión. Una mejor definición de las características de las lesiones que deben incluirse en esta categoría mejoraría su precisión diagnóstica.
10. La sensibilidad de la ecografía para detectar lesiones sólidas mamarias fue discretamente superior a la de la mamografía. La ecografía permitió detectar 56 nódulos no visibles en la mamografía de los que 47 fueron benignos y 9 malignos, si bien su especificidad y valor predictivo positivo fueron claramente inferiores.
11. Considerando la reciente implantación del sistema BI-RADS[®]-Ecografía, un adecuado entrenamiento mejoraría la variabilidad interobservador de sus descriptores y de la categoría diagnóstica asignada a las lesiones mamarias.

TABLAS Y FIGURAS

**RECOMENDACIONES DEL CONSEJO ASESOR SOBRE ÉTICA DE DINAMARCA
PARA LOS PROGRAMAS DE CRIBADO**

1. Aumentar el grado de conocimiento sobre los efectos psicológicos y sociales de la participación en los programas de cribado.
2. Intensificar los esfuerzos para mejorar nuestros conocimientos acerca de las consecuencias para los participantes de los resultados falsamente negativos.
3. Tener en cuenta la participación de la población diana en otros programas de cribado al evaluar un nuevo programa.
4. Requerir de los programas de cribado que, previamente a la participación, la población sea informada del riesgo de un resultado falsamente positivo o negativo, incluyendo el riesgo asociado a la invitación a una prueba individual, el riesgo derivado de participar en todas las pruebas a lo largo de los años, a participar en diversos programas de cribado y a ser llamado para descartar una sospecha de un resultado positivo en la prueba de cribado.
5. Reducir el tiempo de espera entre la realización de la prueba de cribado y el resultado de la misma.
6. Evitar el inicio de un nuevo programa de cribado antes de clarificar que se dispone de financiación para el mismo, así como de recursos diagnósticos y terapéuticos suficientes.
7. Evaluar los programas de cribado periódicamente, mediante expertos independientes de los programas y con representantes de la población afectada.
8. Establecer criterios comunes para la toma de decisiones gubernamentales en la propuesta de nuevos programas de cribado.
9. Enviar cartas de convocatoria para participar en los programas de cribado que faciliten toda la información relevante sobre las ventajas y desventajas del mismo.

TABLA 1. Recomendaciones del Consejo Asesor sobre Ética de Dinamarca para los programas de cribado.

**OBJETIVOS DEL PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA
EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE CANARIAS**

OBJETIVO GENERAL

Reducir en un 30% la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres incluidas en el programa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Lograr una participación por parte de las mujeres citadas mayor del 70%.
2. Alcanzar una cobertura del 100% de la población diana a finales de 2003.
3. Lograr una adherencia al programa del 90% en estudios sucesivos.
4. Asegurar un nivel de calidad adecuado según estándares.
5. Lograr una mediana de demora entre mamografía y tratamiento no superior a un mes.
6. Garantizar la coordinación adecuada entre los distintos servicios implicados (diagnóstico, tratamiento y seguimiento).
7. Definir las líneas de investigación epidemiológica y favorecer su desarrollo.
8. Lograr una tasa de biopsias de aproximadamente un 1%.
9. Mantener una tasa de derivación hospitalaria de las mujeres exploradas no superior al 4%.
10. Conseguir un porcentaje de carcinomas "in situ" mayor del 10% de los casos detectados.
11. Lograr un porcentaje de tumores invasivos menores de 1 cm (T1) mayor al 20% de los casos detectados en la primera vuelta y al 25% en la segunda vuelta.
12. Conseguir un porcentaje de tumores menores de 2 cm (T2) mayor al 50% de los casos detectados.
13. Alcanzar un porcentaje de tumores sin afectación ganglionar mayor al 70% en la primera vuelta y al 75% en la segunda vuelta.

TABLA 2. Objetivos del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama en la Comunidad Autónoma de Canarias.

CRITERIOS DE INCLUSION DE MUJERES CON ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN EL PROTOCOLO DEL AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY IMAGING NETWORK

1. Mutación en los genes BRCA1 y BRCA2.
2. Historia personal de cáncer de mama contralateral.
3. Historia de biopsia previa con diagnóstico de carcinoma lobulillar "in situ".
4. Historia de biopsia previa con diagnóstico de hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica o lesión papilar atípica y que la paciente no esté en tratamiento quimiopreventivo, o cualquiera de estas lesiones atípicas y una familiar de primer grado diagnosticado de cáncer de mama antes de los 50 años de edad, incluso si la paciente usa tratamiento quimiopreventivo.
5. Riesgo de sufrir cáncer de mama a lo largo de su vida usando los modelos de Gail o Claus mayor o igual al 25%.
6. Riesgo de sufrir cáncer de mama en cinco años usando el modelo de Gail mayor o igual al 2.5%.
7. Riesgo de sufrir cáncer de mama en cinco años usando el modelo de Gail mayor o igual al 1.7% y tener una mama muy densa (al menos en un 75%) en la mamografía más reciente.

TABLA 3. Criterios de inclusión de mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama en el estudio del "American College of Radiology Imaging Network" (ACRIN) que valora la utilidad de la ecografía de mama de cribado en este grupo de población.

CRITERIOS DE STAVROS Y COLS. PARA CLASIFICAR LAS LESIONES SÓLIDAS DE LA MAMA

CRITERIOS DE MALIGNIDAD

1. **Espiculaciones:** Líneas rectas de distribución radial que se extienden desde la superficie del nódulo hacia los tejidos circundantes.
2. **Diámetro mayor anteroposterior:** Todo el nódulo o parte de él tiene el diámetro anteroposterior mayor que el transversal u horizontal.
3. **Márgenes angulados:** La totalidad o parte del contorno del nódulo o la interfase con el tejido circundante forma ángulos de cualquier amplitud.
4. **Microlobulaciones:** Lobulaciones de entre 1 y 2 mm que surgen de la superficie.
5. **Hipoecogenicidad notable:** La ecogenicidad del nódulo es notablemente menor que la de la grasa.
6. **Sombra acústica:** El nódulo atenúa intensamente los ultrasonidos produciéndose una sombra acústica posterior total o parcial.
7. **Calcificaciones:** Calcificaciones puntiformes en el interior del nódulo.
8. **Patrón ramificado y extensión ductal:** Corresponden a proyecciones que desde la superficie del nódulo se alejan del pezón (patrón ramificado) o que se extienden radialmente dentro de un ducto hacia el pezón (extensión ductal).

CRITERIOS DE BENIGNIDAD

1. **Hiperecogenicidad:** La ecogenicidad del nódulo es homogénea y mayor que la de la grasa.
2. **Forma ovoide:** Los diámetros sagital y transversal son mayores que el anteroposterior.
3. **No más de tres lobulaciones bien circunscritas:** Las lobulaciones son grandes, suaves y bien definidas.
4. **Cápsula delgada y ecogénica.**

TABLA 4. Criterios de Stavros y cols. para clasificar las lesiones sólidas de la mama.

LÉXICO DEL “BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM®-MAMMOGRAPHY”
(BI-RADS®-MAMOGRAFÍA) (1)

A. PATRÓN GLANDULAR

1. **Patrón 1:** El tejido mamario es casi todo grasa (tejido fibroglandular menor al 25%).
2. **Patrón 2:** Se observan densidades parcheadas de tejido fibroglandular (tejido fibroglandular entre el 25% y el 50%).
3. **Patrón 3:** El tejido mamario es heterogéamente denso, lo que puede impedir la detección de pequeños nódulos (tejido fibroglandular entre el 51% y el 75%).
4. **Patrón 4:** El tejido mamario es muy denso, lo que puede disminuir la sensibilidad de la mamografía (tejido fibroglandular mayor al 75%).

B. NÓDULOS

Para que un nódulo pueda ser evaluado debe ser visible en dos proyecciones diferentes.

1. MORFOLOGÍA:

- **Redondeada:** Forma esférica, abalorada, circular o globulosa.
- **Ovalada:** Forma de elipse u ovoide.
- **Lobulada:** Ondulaciones en su contorno.
- **Irregular:** Forma no comparable a ningún modelo geométrico habitual.

2. MARGEN:

- **Circunscrito:** Bien definido al menos en un 75%.
- **Microlobulado:** Ondulaciones de pequeño tamaño.
- **Oculto:** Oculto o superpuesto al tejido circundante, aunque se piensa que es bien definido
- **Borroso:** Mala definición de todo o parte de él y no parece ser por superposición del tejido circundante, lo que no permite descartar una infiltración.
- **Espiculado:** Líneas finas que se proyectan desde el borde del nódulo al tejido circundante.

3. DENSIDAD:

- **Denso:** Más denso que el tejido fibroglandular.
- **Isodenso:** Misma densidad que el tejido fibroglandular.
- **Baja densidad:** Menos densidad que el tejido fibroglandular pero sin grasa.
- **Baja densidad con contenido graso:** Lesiones con contenido graso o mixtas.

C. CALCIFICACIONES

1. TÍPICAMENTE BENIGNAS:

- **Cutáneas:** Centro hipodenso. Su aspecto es patognomónico.
- **Vasculares:** Trayectoria paralela en “rail de tren” o lineales formando parte de estructuras tubulares.
- **Groseras o “en palomita de maíz”:** Mayores de 2 o 3 mm producidas por un fibroadenoma en involución.
- **Voluminosas en forma de vara:** Lineales, continuas o discontinuas. Casi siempre mayores de 1 mm. Su distribución suele ser ductal orientándose hacia el pezón (calcificaciones secretorias).
- **Redondeadas:** Menores de 1 mm. Suelen originarse en los acinos de los lóbulos. Cuando son menores de 0.5 mm se denominan puntiformes. Se consideran benignas cuando son dispersas. Si forman un grupo aislado debe recomendarse un control precoz o una biopsia.
- **Con centro radiotransparente:** Redondeadas u ovaladas, de borde grueso y liso con centro radiotransparente. El tamaño puede variar de 1 mm a más de 1 cm.
- **En “cáscara de huevo” o “en anillo”:** Depósitos muy finos de calcio en la superficie de una esfera. El grosor de la pared es menor de 1 mm.
- **En “lechada de cal”:** Microcalcificaciones depositadas en el fondo de quistes. En la proyección craneocaudal aparecen como depósitos amorfos y redondeados y en la lateral a 90° como una luna creciente.
- **Suturas calcificadas:** Lineales o tubulares. Con frecuencia se observan los nudos de las suturas.
- **Distróficas:** Irregulares y groseras. Casi siempre mayores de 0.5 mm. Con frecuencia tienen el centro radiotransparente. Son frecuentes tras traumatismos o radioterapia.

TABLA 5. Léxico del “Breast Imaging Reporting and Data System-Mammography” (BI-RADS®-Mamografía).

LÉXICO DEL “BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM®-MAMMOGRAPHY”
(BI-RADS®-MAMOGRAFÍA) (2)

2. SOSPECHA INTERMEDIA:

- **Amorfas o indiferenciadas:** Muy pequeñas o de apariencia imprecisa, lo que no permite apreciar correctamente su morfología. Pueden agruparse de forma regional, lineal o segmentaria, lo que puede justificar una biopsia.
- **Heterogéneas groseras:** Irregulares y nítidas, mayores de 0.5 mm y con tendencia a agruparse. Pueden asociarse con cáncer, pero también con fibrosis, fibroadenomas o deberse a un traumatismo.

3. ALTAMENTE SOSPECHOSAS DE MALIGNIDAD:

- **Pleomórficas finas:** Pueden variar de tamaño y morfología. Son más nítidas que las amorfas.
- **Lineales finas o lineales finas ramificadas:** Finas, lineales o curvilíneas irregulares. Pueden ser discontinuas. Son menores de 0.5 mm. Su apariencia sugiere moldes de un conducto irregular afectado por cáncer.

4. PATRONES DE DISTRIBUCIÓN:

- Difusas o dispersas.
- Regionales.
- Agrupadas o en cúmulos.
- Lineales.
- Segmentarias.

D. DISTORSIÓN DE LA ARQUITECTURA

La arquitectura normal de la mama está alterada sin que se observen nódulos. Incluye líneas finas o espiculaciones que se irradian desde un punto con retracción focal o desestructuración del parénquima adyacente. Puede asociarse a un nódulo, a una asimetría o a calcificaciones. En ausencia de antecedentes traumáticos o quirúrgicos es sospechosa de malignidad, por lo que se precisa una biopsia. También puede deberse a cicatrices posradioterapia.

E. CASOS ESPECIALES

1. **Conducto solitario dilatado:** Si no se asocia a otros hallazgos clínicos o mamográficos sospechosos suele carecer de significado patológico.
2. **Ganglios linfáticos intramamarios:** Reniformes o con un centro radiotransparente que se corresponde al hilio graso. Suelen medir 1 cm o menos. Si miden más pero tienen un hilio graso prominente se consideran normales. Suelen aparecer en la parte externa y superior de la mama, aunque pueden aparecer en cualquier localización.
3. **Asimetría global:** Se describe en relación a la misma zona de la mama contralateral y representa un mayor volumen de tejido mamario que ocupa una gran parte de la mama. No se visualizan nódulos, distorsiones de la arquitectura ni calcificaciones sospechosas asociadas. Una asimetría global suele ser una variante de la normalidad, pero puede ser patológica si se corresponde con una asimetría palpable.
4. **Asimetría focal:** Asimetría localizada, de morfología similar en las dos proyecciones y carente de márgenes. Puede representar un islote de tejido mamario normal, sobretudo cuando tiene grasa en medio, pero ante la falta de características benignas específicas está justificado realizar pruebas adicionales.

F. HALLAZGOS ASOCIADOS

1. **Retracción cutánea:** La piel está anormalmente retraída.
2. **Retracción del pezón:** El pezón está retraído o invertido. Suele ser un hallazgo bilateral. Si se mantiene estable y es crónico, en ausencia de otros hallazgos sospechosos, no es un signo de malignidad.
3. **Engrosamiento cutáneo:** Puede ser focal o difuso y suele medir más de 2 mm.
4. **Engrosamiento trabecular:** Es un engrosamiento de los septos fibrosos de la mama.
5. **Lesión cutánea:** Debe mencionarse cuando se visualiza en las dos proyecciones ya que puede confundirse con una lesión mamaria.
6. **Adenopatías axilares:** Los ganglios mayores de 2 cm con un hilio denso deben mencionarse y correlacionarse con la clínica. Si son de nueva aparición precisan estudios adicionales.

TABLA 5. Léxico del “Breast Imaging Reporting and Data System-Mammography” (BI-RADS®-Mamografía).

LÉXICO DEL “BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM®-ULTRASOUND”
(BI-RADS®-ECOGRAFÍA) (1)

A. ECOESTRUCTURA

1. **Homogénea grasa:** La mayor parte del tejido mamario está compuesto por lóbulos de grasa y ligamentos de Cooper (bandas ecogénicas uniformes de tejido de sostén).
2. **Homogénea fibroglandular:** Lámina de tejido fibroglandular ecogénico por debajo de la lámina de lóbulos grasos subcutáneos.
3. **Heterogénea:** Múltiples áreas de diferente ecogenicidad entre las que pueden existir áreas de atenuación. Puede disminuir la sensibilidad para detectar lesiones, por lo que, en ocasiones, hay que recurrir a maniobras especiales para diferenciar un nódulo de una falsa imagen.

B. NÓDULOS

Para que un nódulo pueda ser evaluado debe ser visible en dos proyecciones diferentes.

1. MORFOLOGÍA:

- **Ovalada:** Forma de elipse u ovoide. Puede tener dos o tres lobulaciones grandes, suaves y bien definidas.
- **Redondeada:** Forma esférica, abalonada, circular o globulosa.
- **Irregular:** Ni ovalada ni redondeada.

2. ORIENTACIÓN:

- **Paralela:** El eje mayor es paralelo a la superficie cutánea (el nódulo es “más ancho que alto” u horizontal).
- **No paralela:** El diámetro anteroposterior es mayor que el transversal u horizontal (el nódulo es “más alto que ancho” o vertical). Incluye la morfología redondeada.

3. MARGEN:

- **Circunscrito:** El margen está bien definido, con una transición abrupta entre la lesión y el tejido circundante.
- **No circunscrito:**
 - **Indistinto o borroso:** No existe una buena delimitación con el tejido circundante.
 - **Angulado:** Algunos o todos los márgenes presentan forma de punta, a menudo formando ángulos agudos.
 - **Microlobulado:** Pequeñas ondulaciones que dan un aspecto festoneado.
 - **Espiculado:** Líneas finas que se proyectan desde el nódulo.

4. LÍMITES:

- **Interfase abrupta:** El límite entre el nódulo y el tejido circundante puede ser imperceptible o verse un ribete ecogénico bien delimitado y de grosor variable.
- **Halo ecogénico:** No existe una clara delimitación. La unión con el tejido circundante es una zona ecogénica de transición.

5. PATRÓN ECOGRÁFICO:

- **Anecoico:** No hay ecos internos.
- **Hiperecoico:** La ecogenicidad es mayor que la de la grasa o similar a la del tejido fibroglandular.
- **Complejo:** Hay un componente anecoico (quístico) y otro ecogénico (sólido).
- **Hipoecoico:** La ecogenicidad es menor que la de la grasa.
- **Isoecoico:** La ecogenicidad es similar a la de la grasa.

6. HALLAZGOS ACÚSTICOS POSTERIORES:

- **Sin hallazgos acústicos posteriores:** No se observa refuerzo ni sombra acústica posterior.
- **Refuerzo posterior:** Aumento de los ecos posteriores cuando los ultrasonidos atraviesan el nódulo.
- **Sombra acústica posterior:** Disminución de los ecos posteriores cuando los ultrasonidos atraviesan el nódulo. En los márgenes de los nódulos curvos la velocidad acústica cambia pudiéndose ver sombras finas. Este efecto es debido a la refracción del haz de ultrasonidos y no tiene significación clínica.
- **Patrón combinado o mixto:** Existe más de un patrón de atenuación posterior.

TABLA 6. Léxico del “Breast Imaging Reporting and Data System-Ultrasound” (BI-RADS®-Ecografía).

LÉXICO DEL "BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM®-ULTRASOUND"
(BI-RADS®-ECOGRAFÍA) (2)

7. TEJIDO CIRCUNDANTE:

- **Cambios en los conductos:** El calibre y/o la ramificación es anormal.
- **Cambios en los ligamentos de Cooper:** Hay una rectificación o un engrosamiento de los mismos.
- **Edema:** Existe un aumento de la ecogenicidad con patrón reticulado del tejido circundante (red irregular de líneas hipoeoicas).
- **Distorsión de la arquitectura:** Se rompen los planos anatómicos normales.
- **Engrosamiento cutáneo focal o difuso:** Grosor cutáneo mayor a 2 mm salvo en la zona periareolar y en los surcos submamaríos.
- **Retracción o irregularidad cutánea:** La superficie cutánea es cóncava y está retraída o mal definida.

C. CALCIFICACIONES

Las calcificaciones se visualizan mal con la ecografía pero pueden ser detectadas como focos ecogénicos, sobretodo cuando están en el interior de un nódulo.

1. **Macrocalcificaciones:** Calcificaciones groseras que miden 0.5 milímetros o más.
2. **Microcalcificaciones:** Calcificaciones menores de 0.5 milímetros.
 - **Fuera de un nódulo:** Al estar situadas en la grasa o en el tejido fibroglandular son menos aparentes que cuando están en un nódulo. Al ser tan pequeñas no presentan sombra posterior.
 - **Dentro de un nódulo:** Son fáciles de detectar, sobretodo si el nódulo es hipoeoico.

D. CASOS ESPECIALES

1. **Microquistes agrupados:** Focos anecoicos menores de 2 o 3 mm, separados por septos menores de 0.5 milímetros y sin componente sólido significativo. Suelen ser secundarios a cambios fibroquísticos o a metaplasia apocrina.
2. **Quiste complicado:** Presenta ecos internos homogéneos y puede tener un nivel líquido-líquido o líquido-debris que puede modificarse con los cambios de posición. El término "complicado" describe la apariencia ecográfica pero no indica que los ecos sean secundarios a pus o sangre. Este quiste no tiene nódulos murales. Una proliferación sólida endocavitaria obliga a incluirlo en la categoría de "nódulo complejo o habitado", siendo necesario realizar algún procedimiento intervencionista para descartar una lesión papilar.
3. **Nódulo en o sobre la piel:** Es clínicamente evidente, incluyéndose los quistes sebáceos, los quistes de inclusión epidérmicos, los queloides, las verrugas, los neurofibromas...
4. **Cuerpo extraño:** Pueden incluirse los clips localizadores, los arpones, los catéteres, las prótesis de silicona...
5. **Ganglios linfáticos intramamaríos:** Nódulos bien delimitados, ovalados, con una cortical hipoeoica y un hilio graso ecogénico.
6. **Ganglios linfáticos axilares:** Los ganglios linfáticos tredondeados o con hilio graso pequeño o ausencia del mismo son patológicos, aunque no existe ningún hallazgo específico para distinguir una adenopatía metastásica de una reactiva benigna.

E. VASCULARIZACIÓN

La vascularización se puede estudiar como una característica más del nódulo o compararla con una zona de tejido no afectado de la misma mama o de la contralateral. Ningún patrón es específico para el diagnóstico.

1. **Ausente o no determinada:** El nódulo es avascular. También se incluyen aquellos nódulos en los que no se estudió esta característica.
2. **Presente inmediatamente adyacente al nódulo.**
3. **Aumento difuso de la vascularización en el tejido circundante.**

TABLA 6. Léxico del "Breast Imaging Reporting and Data System-Ultrasound" (BI-RADS®-Ecografía).

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------|------------|------------|------------|
| ESPICULACIONES | 70.11 (63.22-76.99) | 90.89 (88.01-93.77) | 84.53 (81.55-87.50) | 77.25 | 87.33 | 7.69 | 0.33 |
| DIÁMETRO MAYOR ANTEROPOSTERIOR | 27.17 (20.47-33.87) | 97.12 (95.40-98.85) | 75.71 (72.20-79.22) | 80.65 | 75.14 | 9.44 | 0.75 |
| MÁRGENES ANGULADOS | 69.02 (69.07-75.97) | 61.87 (57.09-66.65) | 64.06 (60.14-67.98) | 44.41 | 81.90 | 1.81 | 0.50 |
| MICROLOBULACIONES | 73.91 (67.30-80.53) | 31.73 (27.14-36.32) | 44.67 (40.61-48.73) | 32.38 | 73.33 | 1.08 | 0.82 |
| HIPOECOGENICIDAD | 88.59 (83.72-93.45) | 24.22 (19.99-28.45) | 43.93 (39.88-47.98) | 34.03 | 82.79 | 1.17 | 0.47 |
| SOMBRA POSTERIOR | 58.15 (50.75-65.55) | 78.18 (74.09-82.26) | 72.05 (68.38-75.72) | 54.09 | 80.89 | 2.66 | 0.54 |
| CALCIFICACIONES PUNTIFORMES | 35.87 (28.67-43.07) | 86.09 (82.65-89.53) | 70.72 (66.99-74.44) | 53.23 | 75.26 | 2.58 | 0.74 |
| PATRÓN RAMIFICADO/DUCTAL | 30.43 (23.51-37.35) | 90.17 (87.19-93.15) | 71.88 (68.20-75.96) | 57.73 | 74.60 | 3.10 | 0.77 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 7. Utilidad diagnóstica de los criterios de malignidad descritos por Stavros y cols. para el autor 1.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|----------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| HIPERCOGENICIDAD | 99.46 (98.12-100) | 1.20 (0.03-2.26) | 31.28 (27.49-35.07) | 30.76 | 83.33 | 1.01 | 0.45 |
| FORMA OVOIDE | 97.83 (95.45-100) | 37.41 (32.65-42.17) | 55.91 (51.85-59.96) | 40.82 | 97.50 | 1.56 | 0.06 |
| MENOS DE TRES LOBULACIONES | 98.37 (96.27-100) | 23.50 (19.31-27.69) | 46.42 (42.35-50.49) | 36.20 | 97.03 | 1.29 | 0.07 |
| CÁPSULA DELGADA | 98.91 (97.14-100) | 37.89 (33.11-42.67) | 56.57 (52.53-60.62) | 41.27 | 98.75 | 1.59 | 0.03 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 8. Utilidad diagnóstica de los criterios de benignidad descritos por Stavros y cols. para el autor 1.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------|------------|------------|------------|
| ESPICULACIONES | 48.37 (40.88-55.86) | 92.81 (90.21-95.41) | 79.20 (75.87-82.53) | 74.79 | 80.29 | 7.72 | 0.56 |
| DIÁMETRO MAYOR ANTEROPOSTERIOR | 34.78 (27.63-33.87) | 95.68 (93.61-97.75) | 77.04 (73.59-80.48) | 78.05 | 76.88 | 8.06 | 0.68 |
| MÁRGENES ANGULADOS | 76.63 (70.24-83.02) | 62.32 (57.58-67.06) | 66.67 (62.83-70.5) | 47.00 | 85.95 | 2.03 | 0.37 |
| MICROLOBULACIONES | 87.98 (82.99-92.96) | 33.09 (28.46-37.73) | 49.83 (45.75-53.92) | 36.59 | 86.25 | 1.31 | 0.36 |
| HIPOECOGENICIDAD | 85.87 (80.56-91.17) | 21.34 (17.29-25.40) | 41.10 (37.08-45.11) | 32.51 | 77.39 | 1.09 | 0.66 |
| SOMBRA POSTERIOR | 68.48 (61.49-75.46) | 74.82 (70.53-79.11) | 72.88 (69.24-76.52) | 54.55 | 84.32 | 2.72 | 0.42 |
| CALCIFICACIONES PUNTIFORMES | 43.48 (36.04-50.91) | 81.77 (77.95-85.60) | 70.05 (66.30-73.80) | 51.28 | 76.63 | 2.39 | 0.69 |
| PATRÓN RAMIFICADO/DUCTAL | 54.35 (46.88-61.82) | 82.97 (79.25-86.70) | 74.21 (70.63-77.79) | 58.48 | 80.47 | 3.19 | 0.55 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 9. Utilidad diagnóstica de los criterios de malignidad descritos por Stavros y cols. para el autor 2.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| HIPERCOGENICIDAD | 95.11 (91.72-98.50) | 4.32 (2.25-6.39) | 32.11 (28.30-35.93) | 30.49 | 66.67 | 0.99 | 1.13 |
| FORMA OVOIDE | 95.65 (92.43-98.87) | 39.09 (34.29-43.89) | 56.41 (52.36-60.45) | 40.93 | 95.32 | 1.57 | 0.11 |
| MENOS DE TRES LOBULACIONES | 97.83 (95.45-100) | 30.94 (26.38-35.49) | 51.41 (47.39-55.49) | 38.46 | 96.99 | 1.42 | 0.07 |
| CÁPSULA DELGADA | 97.28 (94.66-99.90) | 46.09 (41.14-50.95) | 61.73 (57.76-65.70) | 44.31 | 97.46 | 1.80 | 0.06 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 10. Utilidad diagnóstica de los criterios de benignidad descritos por Stavros y cols. para el autor 2.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------|------------|------------|------------|
| ESPICULACIONES | 75.00 (68.47-81.53) | 90.17 (87.19-93.15) | 85.52 (82.63-88.42) | 77.09 | 89.10 | 7.63 | 0.28 |
| DIÁMETRO MAYOR ANTEROPOSTERIOR | 23.91 (17.48-30.35) | 95.92 (99.91-97.94) | 73.88 (70.28-77.47) | 72.13 | 74.07 | 5.87 | 0.79 |
| MÁRGENES ANGULADOS | 78.80 (72.63-84.98) | 58.27 (53.42-63.13) | 64.56 (60.65-68.47) | 45.45 | 86.17 | 1.89 | 0.36 |
| MICROLOBULACIONES | 79.35 (73.23-85.47) | 42.93 (38.06-47.80) | 54.08 (50.01-58.14) | 38.02 | 82.49 | 1.39 | 0.48 |
| HIPOECOGENICIDAD | 73.37 (66.71-80.03) | 34.77 (30.08-39.46) | 46.59 (42.52-50.66) | 33.17 | 74.74 | 1.12 | 0.77 |
| SOMBRA POSTERIOR | 53.80 (46.33-61.28) | 79.86 (75.89-83.83) | 71.88 (68.20-75.56) | 54.10 | 79.67 | 2.67 | 0.58 |
| CALCIFICACIONES PUNTIFORMES | 35.87 (28.67-43.07) | 88.73 (85.57-91.88) | 72.55 (68.89-76.20) | 58.41 | 75.82 | 3.18 | 0.72 |
| PATRÓN RAMIFICADO/DUCTAL | 51.63 (44.14-59.12) | 88.49 (85.31-91.67) | 77.20 (73.77-80.64) | 66.43 | 80.57 | 4.49 | 0.55 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 11. Utilidad diagnóstica de los criterios de malignidad descritos por Stavros y cols. para el autor 3.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| HIPERCOGENICIDAD | 97.83 (94.45-100) | 2.40 (0.81-3.99) | 31.61 (27.81-35.41) | 30.66 | 71.43 | 1.00 | 0.91 |
| FORMA OVOIDE | 95.65 (92.43-98.87) | 46.76 (41.85-51.67) | 61.73 (57.76-65.70) | 44.22 | 96.06 | 1.80 | 0.09 |
| MENOS DE TRES LOBULACIONES | 97.83 (95.45-100) | 37.41 (32.65-42.17) | 55.91 (51.85-59.96) | 40.82 | 97.50 | 1.56 | 0.06 |
| CÁPSULA DELGADA | 99.91 (97.14-100) | 30.70 (26.15-35.24) | 51.58 (47.50-55.66) | 38.64 | 98.46 | 1.43 | 0.04 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 12. Utilidad diagnóstica de los criterios de benignidad descritos por Stavros y cols. para el autor 3.

| | k1-2 (IC) | k1-3 (IC) | k2-3 (IC) | k1-2-3 (IC) |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ESPICULACIONES | 0.66 (0.59-0.73) | 0.80 (0.74-0.85) | 0.61 (0.53-0.68) | 0.69 (0.64-0.74) |
| DIÁMETRO MAYOR ANTEROPOSTERIOR | 0.67 (0.58-0.76) | 0.70 (0.61-0.80) | 0.68 (0.58-0.77) | 0.68 (0.60-0.76) |
| MÁRGENES ANGULADOS | 0.58 (0.52-0.65) | 0.54 (0.47-0.60) | 0.44 (0.37-0.51) | 0.52 (0.47-0.57) |
| MICROLOBULACIONES | 0.57 (0.50-0.65) | 0.46 (0.39-0.54) | 0.50 (0.43-0.57) | 0.51 (0.45-0.56) |
| HIPOECOGENICIDAD | 0.61 (0.52-0.69) | 0.54 (0.47-0.61) | 0.47 (0.40-0.55) | 0.53 (0.47-0.59) |
| SOMBRA POSTERIOR | 0.79 (0.74-0.84) | 0.77 (0.72-0.83) | 0.76 (0.71-0.81) | 0.78 (0.73-0.82) |
| CALCIFICACIONES PUNIFORMES | 0.66 (0.58-0.73) | 0.75 (0.67-0.80) | 0.66 (0.59-0.73) | 0.68 (0.62-0.74) |
| PATRÓN RAMIFICADO/DUCTAL | 0.57 (0.50-0.65) | 0.51 (0.43-0.60) | 0.78 (0.72-0.84) | 0.58 (0.52-0.63) |
| IC intervalo de confianza (95%) k1-2 índice kappa autores 1 y 2 k1-3 índice kappa autores 1 y 3 k2-3 índice kappa autores 2 y 3 k1-2-3 índice kappa entre los tres autores | | | | |

TABLA 13. Concordancia interobservador para los criterios de malignidad descritos por Stavros y cols. entre parejas de autores y entre los tres autores.

| | k1-2 (IC) | k1-3 (IC) | k2-3 (IC) | k1-2-3 (IC) |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| HIPERECOGNICIDAD | 0.35 (0.16-0.56) | 0.49 (0.22-0.76) | 0.62 (0.45-0.80) | 0.50 (0.33-0.67) |
| FORMA OVOIDE | 0.79 (0.73-0.84) | 0.67 (0.61-0.73) | 0.70 (0.64-0.76) | 0.72 (0.67-0.77) |
| MENOS DE TRES LOBULACIONES | 0.65 (0.58-0.73) | 0.58 (0.50-0.65) | 0.63 (0.56-0.70) | 0.62 (0.56-0.68) |
| CÁPSULA DELGADA | 0.69 (0.63-0.75) | 0.60 (0.53-0.68) | 0.53 (0.46-0.61) | 0.61 (0.55-0.66) |
| IC intervalo de confianza (95%) k1-2 índice kappa autores 1 y 2 k1-3 índice kappa autores 1 y 3 k2-3 índice kappa autores 2 y 3 k1-2-3 índice kappa entre los tres autores | | | | |

TABLA 14. Concordancia interobservador para los criterios de benignidad descritos por Stavros y cols. entre parejas de autores y entre los tres autores.

| VARIABLES | B | ET | WALD | GL | SIG | OR (IC) |
|--------------------------------|--------|-------|--------|----|-------|--------------------------|
| EDAD | 0.074 | 0.011 | 41.426 | 1 | 0.001 | 1.076 (1.053-1.101) |
| DIÁMETRO MÁXIMO | 0.090 | 0.018 | 25.368 | 1 | 0.001 | 1.094 (1.056-1.133) |
| ESPICULACIONES | 2.314 | 0.295 | 61.459 | 1 | 0.001 | 10.110 (5.670-18.029) |
| DIÁMETRO MAYOR ANTEROPOSTERIOR | 1.142 | 0.423 | 7.271 | 1 | 0.007 | 3.132 (1.366-7.183) |
| CALCIFICACIONES | 0.492 | 0.320 | 2.261 | 1 | NS | 1.636 (0.873-3.066) |
| FORMA | -1.325 | 0.605 | 4.799 | 1 | 0.028 | 0.266 (0.081-0.807) |
| CÁPSULA DELGADA | -2.373 | 0.775 | 9.387 | 1 | 0.002 | 0.093 (0.200-0.425) |

B coeficiente ET error típico WALD test de Wald GL grados de libertad SIG significación
OR odds ratio NS no significativo IC intervalo de confianza (95%)

TABLA 15. Modelo de regresión logística de los criterios de Stavros y cols. del autor 1.

| VARIABLES | B | ET | WALD | GL | SIG | OR (IC) |
|--------------------------------|--------|-------|--------|----|-------|-------------------------|
| EDAD | 0.072 | 0.011 | 41.550 | 1 | 0.001 | 1.075 (1.051-1.098) |
| DIÁMETRO MÁXIMO | 0.076 | 0.016 | 23.699 | 1 | 0.001 | 1.079 (1.047-1.113) |
| ESPICULACIONES | 1.708 | 0.294 | 33.682 | 1 | 0.001 | 5.516 (3.099-9.820) |
| DIÁMETRO MAYOR ANTEROPOSTERIOR | 1.688 | 0.345 | 23.893 | 1 | 0.007 | 5.410 (2.749-10.646) |
| CALCIFICACIONES | 0.655 | 0.272 | 5.982 | 1 | 0.014 | 1.945 (1.141-3.315) |
| FORMA | -1.088 | 0.474 | 5.274 | 1 | 0.022 | 0.337 (0.133-0.853) |
| CÁPSULA DELGADA | -2.030 | 0.510 | 15.853 | 1 | 0.001 | 0.131 (0.048-0.357) |

B coeficiente ET error típico WALD test de Wald GL grados de libertad SIG significación
OR odds ratio NS no significativo IC intervalo de confianza (95%)

TABLA 16. Modelo de regresión logística de los criterios de Stavros y cols. del autor 2.

| VARIABLES | B | ET | WALD | GL | SIG | OR (IC) |
|--------------------------------|--------|-------|--------|----|-------|--------------------------|
| EDAD | 0.074 | 0.012 | 39.601 | 1 | 0.001 | 1.077 (1.052-1.102) |
| DIÁMETRO MÁXIMO | 0.063 | 0.017 | 14.186 | 1 | 0.001 | 1.065 (1.031-1.100) |
| ESPICULACIONES | 2.463 | 0.286 | 74.005 | 1 | 0.001 | 11.742 (6.699-20.582) |
| DIÁMETRO MAYOR ANTEROPOSTERIOR | 0.641 | 0.396 | 2.624 | 1 | NS | 1.899 (0.874-4.126) |
| CALCIFICACIONES | 0.830 | 0.340 | 5.972 | 1 | 0.015 | 2.294 (1.179-4.465) |
| FORMA | -1.123 | 0.448 | 6.275 | 1 | 0.012 | 0.325 (0.135-0.783) |
| CÁPSULA DELGADA | -2.004 | 0.762 | 6.914 | 1 | 0.009 | 0.135 (0.030-0.600) |

B coeficiente ET error típico WALD test de Wald GL grados de libertad SIG significación
OR odds ratio NS no significativo IC intervalo de confianza (95%)

TABLA 17. Modelo de regresión logística de los criterios de Stavros y cols. del autor 3.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN | ROC |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|------|-------|
| AUTOR 1 | 78.80 (72.63-84.98) | 92.33 (89.65-95.00) | 88.19 (85.52-90.85) | 81.92 | 90.80 | 10.27 | 0.23 | 0.903 |
| AUTOR 2 | 75.64 (69.06-82.03) | 91.61 (88.83-94.39) | 86.69 (83.99-89.49) | 79.89 | 89.46 | 9.00 | 0.27 | 0.897 |
| AUTOR 3 | 77.17 (70.84-83.51) | 91.85 (89.10-94.59) | 87.35 (84.61-90.09) | 80.68 | 90.12 | 9.47 | 0.25 | 0.917 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa ROC área bajo la curva ROC | | | | | | | | |

TABLA 18. Utilidad diagnóstica del modelo de regresión logística de los criterios de Stavros y cols. para los tres autores.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------|------------|------------|------------|
| ORIENTACIÓN | 66.85 (59.77-73.92) | 74.82 (70.53-79.11) | 72.38 (68.72-76.04) | 53.95 | 83.65 | 2.65 | 0.44 |
| MARGEN CIRCUNSCRITO | 100 (99.73-100) | 27.34 (22.94-31.74) | 49.58 (45.50-53.66) | 37.78 | 100 | 1.38 | - |
| MARGEN INDISTINTO | 23.37 (16.98-29.76) | 93.53 (91.04-96.01) | 72.05 (68.38-75.72) | 61.43 | 73.45 | 3.61 | 0.82 |
| MARGEN ANGULADO | 58.15 (50.75-65.55) | 74.82 (70.53-79.11) | 69.72 (65.96-73.47) | 50.47 | 80.21 | 2.31 | 0.56 |
| MARGEN MICROLOBULADO | 67.39 (60.35-74.44) | 34.77 (30.08-39.46) | 44.76 (40.70-48.82) | 31.31 | 70.73 | 1.03 | 0.94 |
| MARGEN ESPICULADO | 61.96 (54.67-69.24) | 92.81 (90.21-95.41) | 83.36 (80.30-86.42) | 79.17 | 84.68 | 8.61 | 0.41 |
| LÍMITES DE LA LESIÓN | 66.30 (59.20-73.41) | 88.25 (85.04-91.46) | 81.53 (78.35-84.72) | 71.35 | 85.58 | 5.64 | 0.38 |
| CAMBIOS EN LOS CONDUCTOS | 19.57 (13.56-25.57) | 94.00 (91.61-96.40) | 71.21 (67.51-74.92) | 59.02 | 72.59 | 3.26 | 0.86 |
| CAMBIOS EN LOS LIGAMENTOS DE COOPER | 17.39 (11.64-23.14) | 98.80 (97.64-99.97) | 73.88 (70.28-77.47) | 86.49 | 73.05 | 14.50 | 0.84 |
| EDEMA | 61.96 (54.67-69.24) | 94.00 (91.61-96.40) | 84.19 (81.19-87.19) | 82.01 | 84.85 | 10.33 | 0.40 |
| DISTORSIÓN ARQUITECTURAL | 23.37 (16.98-29.76) | 97.60 (96.01-99.19) | 74.88 (71.32-78.43) | 81.13 | 74.27 | 9.75 | 0.79 |
| ENGROSAMIENTO CUTÁNEO | 4.35 (1.13-7.57) | 99.04 (97.99-100) | 70.05 (66.30-73.80) | 66.67 | 70.12 | 4.53 | 0.97 |
| RETRACCIÓN CUTÁNEA | 3.26 (0.42-6.10) | 98.80 (97.64-99.97) | 69.55 (65.79-73.31) | 54.55 | 69.83 | 2.72 | 0.98 |

IC intervalo de confianza (95%) **S** sensibilidad (%) **E** especificidad (%) **VG** valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) **VPN** valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva **RVN** razón de verosimilitud negativa

TABLA 19. Utilidad diagnóstica de los descriptores que son variables dicotómicas del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 1.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|-----------|----------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| OVALADA | 0.54 (0.00-1.88) | 75.53 (71.41-79.66) | 52.58 (48.50-56.65) | 0.97 | 63.25 | 0.02 | 1.31 |
| REDONDA | 0.54 (0.00-1.88) | 96.64 (94.79-98.49) | 67.22 (63.39-71.06) | 6.66 | 68.77 | 0.16 | 1.02 |
| IRREGULAR | 98.91 (97.14-100) | 27.82 (23.51-32.11) | 49.58 (45.50-53.66) | 37.68 | 98.31 | 1.37 | 0.04 |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

TABLA 20. Utilidad diagnóstica del descriptor morfología del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 1.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| HIPERECOICO | 0.54 (0.00-1.88) | 99.04 (98.10-99.97) | 68.89 (65.10-72.67) | 20.00 | 69.29 | 0.56 | 1.00 |
| COMPLEJO | 17.93 (12.39-23.47) | 86.09 (82.76-89.41) | 65.22 (61.33-69.12) | 36.26 | 70.39 | 1.28 | 0.95 |
| HIPOECOICO | 75.00 (68.74-81.25) | 31.65 (27.19-36.11) | 44.93 (40.87-48.99) | 32.62 | 74.16 | 1.09 | 0.78 |
| ISOECOICO | 6.52 (2.95-10.08) | 83.45 (79.88-87.01) | 59.90 (55.90-63.90) | 14.81 | 66.92 | 0.39 | 1.12 |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

TABLA 21. Utilidad diagnóstica del descriptor patrón ecográfico del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 1.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| SIN CAMBIOS | 19.56 (13.83-25.29) | 67.86 (63.38-72.34) | 53.08 (49.01-57.15) | 21.17 | 65.66 | 0.60 | 1.18 |
| REALCE POSTERIOR | 21.73 (15.77-27.69) | 56.11 (51.35-60.87) | 45.59 (41.53-49.66) | 17.93 | 61.90 | 0.49 | 1.39 |
| SOMBRA POSTERIOR | 52.71 (45.50-59.93) | 78.89 (74.98-82.81) | 70.88 (67.17-74.60) | 52.43 | 79.08 | 2.49 | 0.59 |
| PATRÓN COMBINADO | 5.97 (2.55-9.40) | 97.12 (95.51-98.72) | 69.22 (65.44-72.99) | 47.82 | 70.06 | 2.07 | 0.96 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 22. Utilidad diagnóstica del descriptor hallazgos acústicos posteriores del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 1.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| AUSENCIA DE CALCIFICACIONES | 60.32 (53.25-67.39) | 15.82 (12.32-19.33) | 29.45 (25.72-33.18) | 24.02 | 47.48 | 0.71 | 2.50 |
| MICROCALCIFICACION FUERA DEL NÓDULO | 1.63 (0.00-3.73) | 99.76 (99.29-100) | 69.72 (65.96-73.47) | 75.00 | 69.68 | 6.79 | 0.98 |
| MICROCALCIFICACION DENTRO DEL NÓDULO | 38.04 (31.02-45.05) | 84.41 (80.93-87.89) | 70.22 (66.48-73.96) | 51.85 | 75.53 | 2.44 | 0.73 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 23. Utilidad diagnóstica del descriptor calcificaciones del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 1.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| AUSENTE O NO DETERMINADA | 91.30 (87.23-95.37) | 4.07 (2.17-5.97) | 30.78 (27.01-34.56) | 29.57 | 51.51 | 0.95 | 2.13 |
| DENTRO DEL NÓDULO | 5.98 (2.28-9.68) | 96.88 (95.09-98.87) | 69.05 (65.27-72.83) | 45.83 | 70.02 | 1.92 | 0.97 |
| ADYACENTE AL NÓDULO | 2.72 (0.10-5.34) | 99.04 (97.99-100) | 69.55 (65.79-73.31) | 55.86 | 69.76 | 2.83 | 0.98 |
| AUMENTO DIFUSO | - | - | - | - | - | - | - |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

TABLA 24. Utilidad diagnóstica del descriptor vascularización del sistema BI-RADS®- Ecografía para el autor 1.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| CATEGORÍA 3 | - | - | - | - | - | - | - |
| CATEGORÍA 4 | 14.67 (9.56-19.78) | 34.05 (29.50-38.60) | 28.12 (24.44-31.80) | 8.94 | 47.49 | 0.22 | 2.50 |
| CATEGORÍA 5 | 85.32 (80.21-90.43) | 91.12 (88.39-93.85) | 89.35 (86.80-91.90) | 80.92 | 93.36 | 9.61 | 0.16 |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

TABLA 25. Utilidad diagnóstica del descriptor categoría del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 1.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|------|
| ORIENTACIÓN | 78.26 (72.03-84.49) | 70.26 (65.76-74.77) | 72.71 (69.07-76.36) | 53.73 | 87.99 | 2.63 | 0.31 |
| MARGEN CIRCUNSCRITO | 97.83 (94.45-100) | 31.89 (27.30-36.49) | 52.08 (48.00-56.16) | 38.79 | 97.08 | 1.44 | 0.07 |
| MARGEN INDISTINTO | 36.41 (29.19-43.64) | 89.21 (86.11-92.31) | 73.04 (69.41-76.68) | 59.82 | 76.07 | 3.37 | 0.71 |
| MARGEN ANGULADO | 62.50 (55.23-69.77) | 78.66 (74.60-82.71) | 73.71 (70.11-77.31) | 56.37 | 82.62 | 2.93 | 0.48 |
| MARGEN MICROLOBULADO | 84.24 (78.70-89.78) | 38.61 (33.82-43.40) | 52.58 (48.50-50.65) | 37.71 | 84.74 | 1.37 | 0.41 |
| MARGEN ESPICULADO | 34.78 (27.63-41.94) | 97.36 (95.70-99.02) | 78.20 (74.82-81.59) | 85.33 | 77.19 | 13.19 | 0.67 |
| LÍMITES DE LA LESIÓN | 53.80 (46.33-61.28) | 84.65 (81.07-88.23) | 75.21 (71.67-78.74) | 60.74 | 80.59 | 3.51 | 0.55 |
| CAMBIOS EN LOS CONDUCTOS | 50.54 (43.05-58.04) | 86.33 (82.91-89.75) | 75.37 (71.85-78.90) | 62.00 | 79.82 | 3.70 | 0.57 |
| CAMBIOS EN LOS LIGAMENTOS DE COOPER | 26.09 (19.47-32.70) | 95.68 (93.61-97.75) | 74.38 (70.80-77.95) | 72.73 | 74.58 | 6.04 | 0.77 |
| EDEMA | 63.04 (55.80-70.29) | 87.29 (83.97-90.61) | 79.87 (76.58-83.16) | 68.64 | 84.26 | 4.96 | 0.42 |
| DISTORSIÓN ARQUITECTURAL | 50.64 (43.05-58.04) | 93.53 (91.04-96.01) | 80.37 (77.11-83.63) | 77.50 | 81.08 | 7.81 | 0.53 |
| ENGROSAMIENTO CUTÁNEO | 4.35 (1.13-7.57) | 98.56 (97.30-99.82) | 69.72 (65.96-73.47) | 57.14 | 70.02 | 3.02 | 0.97 |
| RETRACCIÓN CUTÁNEA | 2.17 (0.00-4.55) | 98.56 (97.30-99.82) | 69.05 (65.27-72.83) | 40.00 | 69.54 | 1.51 | 0.99 |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

TABLA 26. Utilidad diagnóstica de los descriptores que son variables dicotómicas del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 2.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| OVALADA | 2.17 (0.00-4.55) | 65.46 (60.90-70.03) | 46.09 (42.02-50.16) | 2.70 | 60.26 | 0.06 | 1.49 |
| REDONDA | 2.72 (0.10-5.34) | 96.40 (94.61-98.19) | 67.72 (63.90-71.54) | 25.00 | 69.19 | 0.75 | 1.00 |
| IRREGULAR | 95.10 (91.99-98.22) | 38.12 (33.46-42.79) | 55.57 (51.52-59.63) | 40.41 | 94.64 | 1.53 | 0.12 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 27. Utilidad diagnóstica del descriptor morfología del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 2.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| HIPERECOICO | 3.80 (1.04-6.56) | 97.12 (95.51-98.72) | 68.55 (64.76-72.35) | 36.84 | 69.58 | 1.32 | 0.99 |
| COMPLEJO | 7.60 (3.77-11.43) | 92.80 (90.32-95.28) | 66.72 (62.87-70.57) | 31.81 | 69.47 | 1.05 | 0.99 |
| HIPOECOICO | 84.23 (78.97-89.50) | 17.74 (14.07-21.41) | 38.10 (34.14-42.07) | 31.12 | 71.84 | 1.02 | 0.88 |
| ISOECOICO | 4.34 (1.40-7.29) | 92.56 (90.04-95.08) | 65.56 (61.68-69.44) | 20.51 | 68.68 | 0.58 | 1.03 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 28. Utilidad diagnóstica del descriptor patrón ecográfico del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 2.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| SIN CAMBIOS | 13.04 (7.91-18.18) | 69.06 (64.51-73.62) | 51.91 (47.84-55.99) | 15.69 | 64.29 | 0.42 | 1.26 |
| REALCE POSTERIOR | 16.30 (10.70-21.91) | 57.55 (52.69-62.42) | 44.93 (40.87-48.99) | 14.49 | 60.91 | 0.38 | 1.45 |
| SOMBRA POSTERIOR | 59.24 (51.87-66.61) | 77.22 (73.07-81.36) | 71.71 (68.03-75.40) | 53.43 | 81.11 | 2.60 | 0.53 |
| PATRÓN COMBINADO | 11.41 (6.55-16.28) | 96.16 (94.20-98.13) | 70.22 (66.48-73.96) | 56.76 | 71.10 | 2.97 | 0.92 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 29. Utilidad diagnóstica del descriptor hallazgos acústicos posteriores del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 2.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| AUSENCIA DE CALCIFICACIONES | 53.26 (45.78-60.74) | 21.10 (17.07-25.14) | 30.95 (27.17-34.73) | 22.95 | 50.57 | 0.68 | 2.21 |
| MICROCALCIFICACION FUERA DEL NÓDULO | 0.54 (0.00-1.88) | 99.28 (98.35-100) | 69.05 (65.27-72.83) | 25.00 | 69.35 | 0.76 | 1.00 |
| MICROCALCIFICACION DENTRO DEL NÓDULO | 46.20 (38.72-53.67) | 79.62 (75.63-83.60) | 69.38 (65.62-73.15) | 50.00 | 77.03 | 2.27 | 0.68 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 30. Utilidad diagnóstica del descriptor calcificaciones del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 2.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| AUSENTE O NO DETERMINADA | 91.30 (86.96-95.65) | 3.84 (1.87-5.80) | 30.62 (26.85-34.38) | 29.53 | 50.00 | 0.95 | 2.27 |
| DENTRO DEL NÓDULO | 6.52 (2.68-10.36) | 96.88 (95.09-98.67) | 69.22 (65.44-72.99) | 48.00 | 70.14 | 2.09 | 0.96 |
| ADYACENTE AL NÓDULO | 2.17 (0.00-4.55) | 99.28 (98.35-100) | 69.55 (65.79-73.31) | 57.14 | 69.70 | 3.02 | 0.99 |
| AUMENTO DIFUSO | - | - | - | - | - | - | - |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

TABLA 31. Utilidad diagnóstica del descriptor vascularización del sistema BI-RADS®- Ecografía para el autor 2.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| CATEGORÍA 3 | 0.54 (0.03-3.45) | 66.43 (61.64-70.91) | 46.26 (42.22-50.34) | 0.71 | 60.22 | 0.02 | 1.50 |
| CATEGORÍA 4 | 13.59 (8.36-18.81) | 53.96 (49.05-58.86) | 41.60 (37.57-45.62) | 11.52 | 58.59 | 0.30 | 1.60 |
| CATEGORÍA 5 | 85.87 (80.56-91.97) | 79.62 (75.63-83.60) | 81.53 (78.35-84.72) | 65.02 | 92.74 | 4.21 | 0.18 |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

TABLA 32. Utilidad diagnóstica del descriptor categoría del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 2.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------|------------|------------|------------|
| ORIENTACIÓN | 84.24 (78.70-89.78) | 66.43 (61.77-71.08) | 71.88 (68.20-75.56) | 52.54 | 90.52 | 2.51 | 0.24 |
| MARGEN CIRCUNSCRITO | 97.83 (95.45-100) | 34.29 (29.62-38.97) | 53.74 (49.67-57.81) | 39.65 | 97.28 | 1.49 | 0.06 |
| MARGEN INDISTINTO | 60.87 (53.55-68.19) | 86.81 (83.44-90.18) | 78.87 (75.52-82.22) | 67.07 | 83.41 | 4.62 | 0.45 |
| MARGEN ANGULADO | 60.33 (52.99-67.67) | 66.43 (61.77-71.08) | 64.56 (60.65-68.47) | 44.22 | 79.14 | 1.8 | 0.60 |
| MARGEN MICROLOBULADO | 67.39 (60.35-74.44) | 49.88 (44.96-54.80) | 55.24 (51.18-59.30) | 37.24 | 77.61 | 1.34 | 0.65 |
| MARGEN ESPICULADO | 61.96 (54.67-69.24) | 91.61 (88.83-94.39) | 82.53 (79.41-85.65) | 76.51 | 84.51 | 7.38 | 0.42 |
| LÍMITES DE LA LESIÓN | 77.17 (70.84-83.51) | 85.85 (82.39-89.32) | 83.19 (80.12-86.27) | 70.65 | 89.50 | 5.45 | 0.27 |
| CAMBIOS EN LOS CONDUCTOS | 2.17 (0.00-4.55) | 98.56 (97.30-99.82) | 69.05 (65.27-72.83) | 40.00 | 69.54 | 1.51 | 0.99 |
| CAMBIOS EN LOS LIGAMENTOS DE COOPER | 15.76 (10.22-21.30) | 98.56 (97.30-99.82) | 73.21 (69.59-76.84) | 82.86 | 72.61 | 10.95 | 0.85 |
| EDEMA | 17.93 (12.12-23.75) | 98.08 (96.65-99.52) | 73.54 (69.93-77.15) | 80.49 | 73.04 | 9.35 | 0.84 |
| DISTORSIÓN ARQUITECTURAL | 11.96 (7.00-16.92) | 99.04 (97.99-100) | 72.38 (68.72-76.04) | 84.62 | 71.83 | 12.46 | 0.89 |
| ENGROSAMIENTO CUTÁNEO | 5.98 (2.28-9.68) | 99.04 (97.99-100) | 70.55 (66.82-74.28) | 73.33 | 70.48 | 6.23 | 0.95 |
| RETRACCIÓN CUTÁNEA | 2.17 (0.00-4.55) | 99.28 (98.35-100) | 69.55 (65.79-73.31) | 57.14 | 69.70 | 3.02 | 0.99 |

IC intervalo de confianza (95%) **S** sensibilidad (%) **E** especificidad (%) **VG** valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) **VPN** valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva **RVN** razón de verosimilitud negativa

TABLA 33. Utilidad diagnóstica de los descriptores que son variables dicotómicas del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 3.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| OVALADA | 3.26 (0.42-6.10) | 58.51 (56.66-63.36) | 41.60 (37.57-45.62) | 3.35 | 57.82 | 0.08 | 1.65 |
| REDONDA | 0.54 (0.00-1.88) | 97.84 (96.33-99.36) | 68.05 (64.24-71.86) | 10.00 | 69.04 | 0.25 | 1.02 |
| IRREGULAR | 96.20 (93.16-99.23) | 43.65 (38.77-48.53) | 59.73 (55.73-63.74) | 42.96 | 96.30 | 1.71 | 0.09 |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

TABLA 34. Utilidad diagnóstica del descriptor morfología del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 3.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| HIPERECOICO | 1.63 (0.00-3.73) | 97.12 (95.40-98.85) | 67.89 (64.07-71.70) | 20.00 | 69.11 | 0.57 | 1.01 |
| COMPLEJO | 11.96 (7.00-16.92) | 90.17 (87.19-93.15) | 66.22 (62.36-70.09) | 34.92 | 69.89 | 1.22 | 0.98 |
| HIPOECOICO | 70.65 (63.80-77.50) | 34.29 (29.62-38.97) | 45.42 (41.36-49.49) | 32.18 | 72.59 | 1.08 | 0.86 |
| ISOECOICO | 15.76 (10.22-21.30) | 78.42 (74.35-82.49) | 59.23 (55.22-63.25) | 24.37 | 67.84 | 0.73 | 1.07 |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

TABLA 35. Utilidad diagnóstica del descriptor patrón ecográfico del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 3.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| SIN CAMBIOS | 32.07 (25.05-39.08) | 41.49 (36.04-46.34) | 38.60 (34.63-42.58) | 19.97 | 58.05 | 0.55 | 1.64 |
| REALCE POSTERIOR | 11.96 (7.00-16.92) | 78.18 (74.09-82.86) | 57.90 (53.87-61.93) | 19.47 | 66.80 | 0.55 | 1.13 |
| SOMBRA POSTERIOR | 51.63 (44.14-59.12) | 81.77 (77.95-85.60) | 72.55 (68.89-76.20) | 55.86 | 79.30 | 2.83 | 0.59 |
| PATRÓN COMBINADO | 4.35 (1.13-7.57) | 98.56 (97.30-99.82) | 69.72 (65.96-73.47) | 57.14 | 70.02 | 3.02 | 0.97 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 36. Utilidad diagnóstica del descriptor hallazgos acústicos posteriores del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 3.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| AUSENCIA DE CALCIFICACIONES | 61.41 (54.11-68.72) | 13.91 (10.47-17.35) | 28.45 (24.76-32.14) | 23.94 | 44.96 | 0.71 | 2.77 |
| MICROCALCIFICACION FUERA DEL NÓDULO | 1.63 (0.00-3.73) | 99.28 (98.35-100) | 69.38 (65.52-73.15) | 50.00 | 69.58 | 2.27 | 0.99 |
| MICROCALCIFICACION DENTRO DEL NÓDULO | 36.96 (29.71-44.20) | 86.81 (83.44-90.18) | 71.55 (67.86-75.24) | 55.28 | 75.73 | 2.80 | 0.73 |
| IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%) VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%) RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa | | | | | | | |

TABLA 37. Utilidad diagnóstica del descriptor calcificaciones del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 3.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| AUSENTE O NO DETERMINADA | 91.85 (87.62-96.07) | 3.36 (1.51-5.21) | 30.45 (26.69-34.21) | 29.55 | 48.88 | 0.95 | 2.43 |
| DENTRO DEL NÓDULO | 5.98 (2.28-9.68) | 97.60 (96.01-99.19) | 69.55 (65.79-73.31) | 52.38 | 70.17 | 2.49 | 0.96 |
| ADYACENTE AL NÓDULO | 2.17 (0.00-4.55) | 99.04 (97.99-100) | 69.38 (65.62-73.15) | 50.00 | 69.95 | 2.27 | 0.99 |
| AUMENTO DIFUSO | - | - | - | - | - | - | - |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

TABLA 38. Utilidad diagnóstica del descriptor vascularización del sistema BI-RADS®- Ecografía para el autor 3.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| CATEGORÍA 3 | - | - | - | - | - | - | - |
| CATEGORÍA 4 | 14.67 (9.29-20.06) | 38.85 (34.05-43.65) | 31.45 (27.65-35.24) | 9.57 | 50.78 | 0.24 | 2.20 |
| CATEGORÍA 5 | 85.33 (79.94-90.71) | 85.37 (81.86-88.88) | 85.36 (82.45-88.27) | 72.02 | 92.05 | 5.83 | 0.17 |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

TABLA 39. Utilidad diagnóstica del descriptor categoría del sistema BI-RADS®-Ecografía para el autor 3.

| | k1-2 (IC) | k1-3 (IC) | k2-3 (IC) | k1-2-3 (IC) |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| MORFOLOGÍA | 0.63 (0.56-0.70) | 0.57 (0.50-0.63) | 0.63 (0.57-0.70) | 0.61 (0.55-0.66) |
| ORIENTACIÓN | 0.62 (0.56-0.68) | 0.49 (0.42-0.56) | 0.65 (0.59-0.71) | 0.59 (0.54-0.64) |
| MARGEN CIRCUNSCRITO | 0.66 (0.59-0.74) | 0.63 (0.55-0.70) | 0.65 (0.58-0.72) | 0.65 (0.59-0.70) |
| MARGEN INDISTINTO | 0.39 (0.29-0.48) | 0.28 (0.20-0.36) | 0.47 (0.39-0.55) | 0.35 (0.28-0.41) |
| MARGEN ANGULADO | 0.45 (0.38-0.53) | 0.42 (0.34-0.49) | 0.26 (0.18-0.34) | 0.37 (0.31-0.42) |
| MARGEN MICROLOBULADO | 0.50 (0.42-0.57) | 0.37 (0.30-0.45) | 0.43 (0.36-0.50) | 0.43 (0.37-0.48) |
| MARGEN ESPICULADO | 0.51 (0.43-0.60) | 0.67 (0.60-0.74) | 0.47 (0.38-0.55) | 0.55 (0.49-0.61) |
| LÍMITES DE LA LESIÓN | 0.52 (0.44-0.60) | 0.64 (0.57-0.70) | 0.53 (0.46-0.60) | 0.56 (0.51-0.62) |
| PATRÓN ECOGRÁFICO | 0.39 (0.32-0.46) | 0.45 (0.38-0.52) | 0.45 (0.38-0.52) | 0.40 (0.39-0.50) |
| HALLAZGOS ACÚSTICOS POSTERIORES | 0.66 (0.61-0.71) | 0.53 (0.48-0.58) | 0.53 (0.48-0.58) | 0.56 (0.53-0.61) |
| CAMBIOS EN LOS CONDUCTOS | 0.42 (0.33-0.50) | 0.15 (0.03-0.26) | 0.06 (0.00-0.10) | 0.19 (0.13-0.25) |
| CAMBIOS EN LOS LIGAMENTOS DE COOPER | 0.27 (0.19-0.39) | 0.23 (0.09-0.37) | 0.38 (0.26-0.50) | 0.30 (0.21-0.39) |
| EDEMA | 0.56 (0.49-0.64) | 0.28 (0.19-0.38) | 0.23 (0.15-0.31) | 0.36 (0.30-0.42) |
| DISTORSIÓN ARQUITECTURAL | 0.44 (0.35-0.54) | 0.18 (0.05-0.30) | 0.28 (0.19-0.37) | 0.31 (0.24-0.38) |
| ENGROSAMIENTO CUTÁNEO | 0.45 (0.21-0.69) | 0.36 (0.12-0.60) | 0.33 (0.10-0.55) | 0.38 (0.19-0.56) |
| RETRACCIÓN CUTÁNEA | 0.56 (0.31-0.82) | 0.55 (0.27-0.83) | 0.70 (0.45-0.95) | 0.60 (0.35-0.85) |
| CALCIFICACIONES | 0.58 (0.50-0.65) | 0.69 (0.62-0.76) | 0.63 (0.56-0.70) | 0.63 (0.58-0.69) |
| VASCULARIZACIÓN | 0.92 (0.85-0.99) | 0.89 (0.82-0.97) | 0.93 (0.87-0.99) | 0.94 (0.89-0.99) |
| CATEGORÍA | 0.64 (0.59-0.69) | 0.72 (0.67-0.77) | 0.68 (0.63-0.73) | 0.68 (0.64-0.72) |

**IC intervalo de confianza (95%) k1-2 índice kappa autores 1 y 2 k1-3 índice kappa autores 1 y 3
k2-3 índice kappa autores 2 y 3 k1-2-3 índice kappa entre los tres autores**

TABLA 40. Concordancia interobservador para de los descriptores del sistema BI-RADS®- Ecografía por parejas de autores y entre los tres autores.

| | k1-2 (IC) | k1-3 (IC) | k2-3 (IC) | k1-2-3 (IC) |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| OVALADA | 0.65 (0.59-0.72) | 0.55 (0.47-0.62) | 0.55 (0.47-0.62) | 0.61 (0.55-0.69) |
| REDONDA | 0.43 (0.22-0.63) | 0.45 (0.19-0.71) | 0.30 (0.09-0.50) | 0.37 (0.20-0.53) |
| IRREGULAR | 0.65 (0.58-0.72) | 0.59 (0.52-0.66) | 0.66 (0.60-0.73) | 0.63 (0.57-0.68) |

IC intervalo de confianza (95%) k1-2 índice kappa autores 1 y 2 k1-3 índice kappa autores 1 y 3
k2-3 índice kappa autores 2 y 3 k1-2-3 índice kappa entre los tres autores

TABLA 41. Concordancia interobservador de las diferentes opciones del descriptor forma del sistema BI-RADS®-Ecografía por parejas de autores y entre los tres autores.

| | k1-2 (IC) | k1-3 (IC) | k2-3 (IC) | k1-2-3 (IC) |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| HIPOECOICO | 0.24 (0.01-0.48) | 0.29 (0.03-0.55) | 0.58 (0.21-0.84) | 0.37 (0.17-0.57) |
| COMPLEJO | 0.42 (0.31-0.53) | 0.44 (0.34-0.55) | 0.52 (0.40-0.65) | 0.46 (0.38-0.55) |
| HIPOECOICO | 0.42 (0.34-0.50) | 0.47 (0.40-0.55) | 0.49 (0.41-0.56) | 0.46 (0.41-0.52) |
| ISOECOICO | 0.34 (0.23-0.46) | 0.45 (0.35-0.54) | 0.41 (0.35-0.48) | 0.40 (0.33-0.48) |

IC intervalo de confianza (95%) k1-2 índice kappa autores 1 y 2 k1-3 índice kappa autores 1 y 3
k2-3 índice kappa autores 2 y 3 k1-2-3 índice kappa entre los tres autores

TABLA 42. Concordancia interobservador de las diferentes opciones del descriptor patrón ecográfico del sistema BI-RADS®-Ecografía por parejas de autores y entre los tres autores.

| | k1-2 (IC) | k1-3 (IC) | k2-3 (IC) | k1-2-3 (IC) |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| SIN CAMBIOS | 0.55 (0.47-0.62) | 0.42 (0.35-0.48) | 0.43 (0.36-0.49) | 0.44 (0.39-0.50) |
| REALCE POSTERIOR | 0.72 (0.66-0.77) | 0.51 (0.44-0.57) | 0.53 (0.46-0.60) | 0.58 (0.52-0.63) |
| SOMBRA POSTERIOR | 0.75 (0.70-0.81) | 0.70 (0.64-0.76) | 0.69 (0.63-0.76) | 0.72 (0.67-0.77) |
| PATRÓN COMBINADO | 0.41 (0.25-0.57) | 0.49 (0.28-0.69) | 0.26 (0.09-0.42) | 0.37 (0.22-0.52) |

IC intervalo de confianza (95%) k1-2 índice kappa autores 1 y 2 k1-3 índice kappa autores 1 y 3
k2-3 índice kappa autores 2 y 3 k1-2-3 índice kappa entre los tres autores

TABLA 43. Concordancia interobservador de las diferentes opciones del descriptor hallazgos acústicos posteriores del sistema BI-RADS®-Ecografía por parejas de autores y entre los tres autores.

| | k1-2 (IC) | k1-3 (IC) | k2-3 (IC) | k1-2-3 (IC) |
|--|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| AUSENCIA DE CALCIFICACIONES | 0.58 (0.51-0.66) | 0.71 (0.64-0.77) | 0.64 (0.57-0.71) | 0.64 (0.58-0.70) |
| MICROCALCIFICACIONES FUERA DEL NÓDULO | -0.004 (-0.008-0.002) | 0.50 (0.07-0.92) | -0.004 (-0.010-0.001) | 0.35 (0.40-0.65) |
| MICROCALCIFICACIONES DENTRO DEL NÓDULO | 0.58 (0.51-0.66) | 0.68 (0.61-0.75) | 0.64 (0.57-0.71) | 0.64 (0.58-0.70) |

IC intervalo de confianza (95%) k1-2 índice kappa autores 1 y 2 k1-3 índice kappa autores 1 y 3
k2-3 índice kappa autores 2 y 3 k1-2-3 índice kappa entre los tres autores

TABLA 44. Concordancia interobservador de las diferentes opciones del descriptor calcificaciones del sistema BI-RADS®-Ecografía entre los autores por parejas de autores y entre los tres autores.

| | k1-2 (IC) | k1-3 (IC) | k2-3 (IC) | k1-2-3 (IC) |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| AUSENTE O NO DETERMINADA | 0.92 (0.85-0.99) | 0.93 (0.87-0.99) | 0.93 (0.87-0.99) | 0.95 (0.91-1) |
| PRESENTE DENTRO DEL NÓDULO | 0.94 (0.87-1) | 0.89 (0.80-0.99) | 0.91 (0.83-0.99) | 0.94 (0.88-0.99) |
| PRESENTE ADYACENTE AL NÓDULO | 0.73 (0.51-0.96) | 0.73 (0.51-0.96) | 0.93 (0.80-1) | 0.91 (0.78-1) |
| AUMENTO DIFUSO | - | - | - | - |

IC intervalo de confianza (95%) k1-2 índice kappa autores 1 y 2 k1-3 índice kappa autores 1 y 3
k2-3 índice kappa autores 2 y 3 k1-2-3 índice kappa entre los tres autores

TABLA 45. Concordancia interobservador de las diferentes opciones del descriptor vascularización del sistema BI-RADS®-Ecografía entre los autores por parejas de autores y entre los tres autores.

| | k1-2 (IC) | k1-3 (IC) | k2-3 (IC) | k1-2-3 (IC) |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| CATEGORÍA 3 | 0.66 (0.59-0.74) | 0.73 (0.66-0.81) | 0.65 (0.57-0.72) | 0.68 (0.62-0.74) |
| CATEGORÍA 4 | 0.54 (0.47-0.60) | 0.65 (0.60-0.71) | 0.59 (0.53-0.66) | 0.59 (0.54-0.64) |
| CATEGORÍA 5 | 0.73 (0.68-0.79) | 0.78 (0.73-0.84) | 0.80 (0.75-0.85) | 0.77 (0.73-0.81) |

IC intervalo de confianza (95%) k1-2 índice kappa autores 1 y 2 k1-3 índice kappa autores 1 y 3
k2-3 índice kappa autores 2 y 3 k1-2-3 índice kappa entre los tres autores

TABLA 46. Concordancia interobservador de las diferentes opciones del descriptor categoría del sistema BI-RADS®-Ecografía por parejas de autores y entre los tres autores.

| VARIABLES | B | ET | WALD | GL | SIG | OR (IC) |
|----------------------------|-------|-------|--------|----|-------|--------------------------|
| EDAD | 0.073 | 0.011 | 45.778 | 1 | 0.001 | 1.076 (1.053-1.099) |
| DIÁMETRO MÁXIMO | 0.071 | 0.015 | 21.343 | 1 | 0.001 | 1.073 (1.042-1.106) |
| ORIENTACIÓN | 1.374 | 0.257 | 28.669 | 1 | 0.001 | 3.949 (2.389-6.530) |
| MÁRGENES MICROLOBULADOS | 0.645 | 0.289 | 4.973 | 1 | 0.026 | 1.906 (1.081-3.359) |
| MÁRGENES ESPICULADOS | 2.686 | 0.303 | 78.403 | 1 | 0.001 | 14.677 (8.099-26.600) |
| CALCIFICACIONES | 0.459 | 0.287 | 2.556 | 1 | NS | 1.583 (0.901-2.779) |

B coeficiente ET error típico WALD test de Wald GL grados de libertad SIG significación
OR odds ratio NS no significativo IC intervalo de confianza (95%)

TABLA 47. Modelo de regresión logística de los descriptores del sistema BI-RADS®-
Ecografía para el autor 1.

| VARIABLES | B | ET | WALD | GL | SIG | OR (IC) |
|----------------------------|-------|-------|--------|----|-------|--------------------------|
| EDAD | 0.081 | 0.011 | 55.849 | 1 | 0.001 | 1.085 (1.062-1.108) |
| DIÁMETRO MÁXIMO | 0.082 | 0.016 | 27.019 | 1 | 0.001 | 1.085 (1.052-1.119) |
| ORIENTACIÓN | 1.739 | 0.276 | 39.780 | 1 | 0.001 | 5.690 (3.315-9.768) |
| MÁRGENES MICROLOBULADOS | 1.092 | 0.307 | 12.627 | 1 | 0.001 | 2.979 (1.631-5.439) |
| MÁRGENES ESPICULADOS | 2.316 | 0.406 | 32.598 | 1 | 0.001 | 10.135 (4.577-22.444) |
| CALCIFICACIONES | 0.618 | 0.257 | 5.796 | 1 | 0.016 | 1.856 (1.122-3.070) |

B coeficiente ET error típico WALD test de Wald GL grados de libertad SIG significación
OR odds ratio NS no significativo IC intervalo de confianza (95%)

TABLA 48. Modelo de regresión logística de los descriptores del sistema BI-RADS®-
Ecografía para el autor 2.

| VARIABLES | B | ET | WALD | GL | SIG | OR (IC) |
|--|-------|-------|--------|----|-------|--------------------------|
| EDAD | 0.071 | 0.011 | 40.846 | 1 | 0.001 | 1.074 (1.051-1.098) |
| DIÁMETRO MÁXIMO | 0.075 | 0.016 | 21.716 | 1 | 0.001 | 1.078 (1.045-1.113) |
| ORIENTACIÓN | 1.819 | 0.292 | 38.820 | 1 | 0.001 | 6.168 (3.480-10.931) |
| MÁRGENES MICROLOBULADOS | 0.822 | 0.269 | 9.363 | 1 | 0.002 | 2.275 (1.344-3.885) |
| MÁRGENES ESPICULADOS | 2.346 | 0.290 | 65.480 | 1 | 0.001 | 10.447 (5.918-18.442) |
| CALCIFICACIONES | 0.816 | 0.295 | 7.660 | 1 | 0.006 | 2.261 (1.269-4.030) |
| B coeficiente ET error típico WALD test de Wald GL grados de libertad SIG significación OR odds ratio NS no significativo IC intervalo de confianza (95%) | | | | | | |

TABLA 49. Modelo de regresión logística de los descriptores del sistema BI-RADS®-
Ecografía para el autor 3.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN | ROC |
|---------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|------|-------|
| AUTOR 1 | 70.11 (63.22-76.99) | 93.29 (90.76-95.81) | 86.19 (83.35-89.03) | 82.17 | 87.61 | 10.44 | 0.32 | 0.931 |
| AUTOR 2 | 67.93 (60.92-75.95) | 92.09 (89.38-94.80) | 84.69 (81.73-87.65) | 79.11 | 86.68 | 8.58 | 0.35 | 0.918 |
| AUTOR 3 | 72.67 (65.72-79.62) | 92.33 (89.65-95.00) | 86.59 (83.75-89.42) | 79.62 | 89.12 | 9.47 | 0.30 | 0.927 |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa
ROC área bajo la curva ROC

TABLA 50. Utilidad diagnóstica del modelo de regresión logística de los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía para los tres autores.

| | S (IC) | E (IC) | VG (IC) | VPP | VPN | RVP | RVN |
|------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|------|------|
| MAMOGRAFÍA | 96.84 (93.79-99.88) | 55.45 (48.66-62.25) | 72.75 (68.13-77.37) | 60.96 | 96.06 | 2.17 | 0.06 |
| BIRADS®-ECOGRAFÍA AUTOR 1 | 100 (99.73-100) | 25.18 (20.89-29.47) | 48.09 (44.01-52.16) | 37.10 | 100 | 1.34 | - |
| BIRADS®-ECOGRAFÍA AUTOR 2 | 99.46 (98.12-100) | 33.57 (28.92-38.23) | 53.74 (49.67-57.81) | 39.78 | 99.29 | 1.50 | 0.02 |
| BIRADS®-ECOGRAFÍA AUTOR 3 | 100 (99.73-100) | 24.22 (19.99-28.45) | 47.42 (43.35-51.50) | 36.80 | 100 | 1.34 | - |

IC intervalo de confianza (95%) S sensibilidad (%) E especificidad (%) VG valor global (%)
VPP valor predictivo positivo (%) VPN valor predictivo negativo (%)
RVP razón de verosimilitud positiva RVN razón de verosimilitud negativa

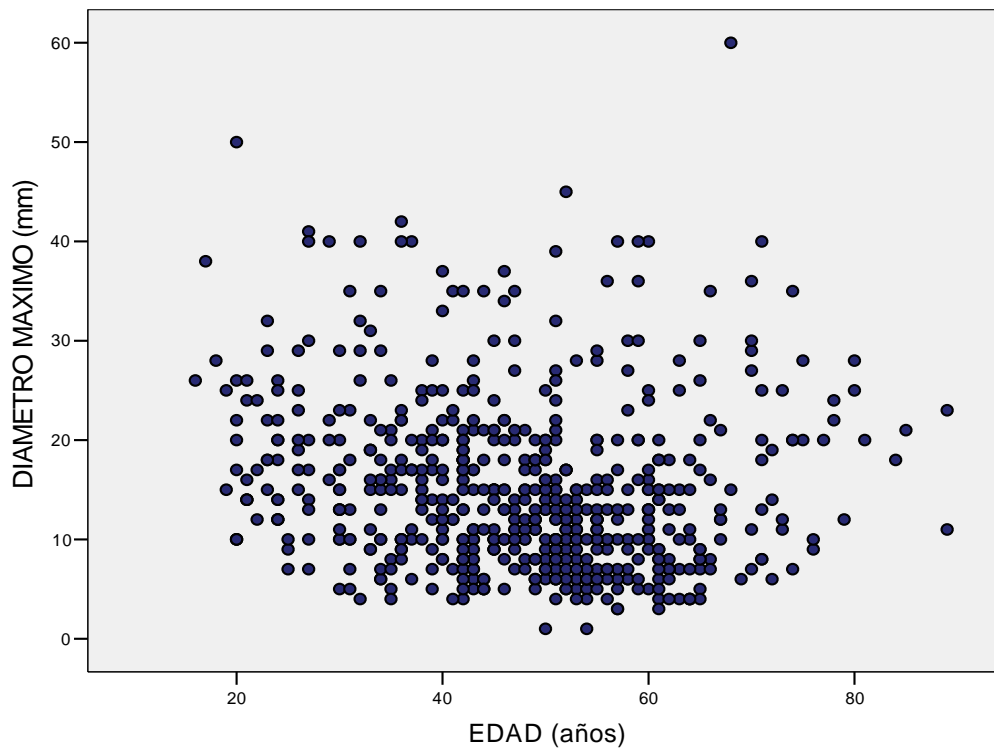
TABLA 51. Utilidad diagnóstica de la mamografía y de la categoría del sistema BI-RADS®-Ecografía para cada uno de los autores.

| | STAVROS Y COLS. | AUTOR 1 (IC) | AUTOR 2 (IC) | AUTOR 3 (IC) |
|--|-----------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| ESPICULACIONES | 5.500 | 10.110 (5.670-18.029) | 5.516 (3.099-9.820) | 11.742 (6.699-20.582) |
| DIÁMETRO MAYOR ANTEROPOSTERIOR | 4.900 | 3.132 (1.366-7.183) | 5.410 (2.749-10.646) | 1.899 (0.874-4.126) |
| CALCIFICACIONES PUNTIFORMES | 3.600 | 1.636 (0.873-3.066) | 1.945 (1.141-3.315) | 2.294 (1.179-4.465) |
| FORMA OVOIDE | 0.050 | 0.266 (0.081-0.870) | 0.337 (0.133-0.853) | 0.325 (0.135-0.783) |
| CÁPSULA DELGADA | 0.070 | 0.093 (0.200-0.425) | 0.131 (0.048-0.357) | 0.135 (0.030-0.600) |
| IC intervalo de confianza (95%) | | | | |

TABLA 52. Odds ratios de los criterios descritos por Stavros y cols. que fueron en nuestra serie predictores y protectores de malignidad de forma independiente, comparando nuestros resultados por autores con los de Stavros y cols.

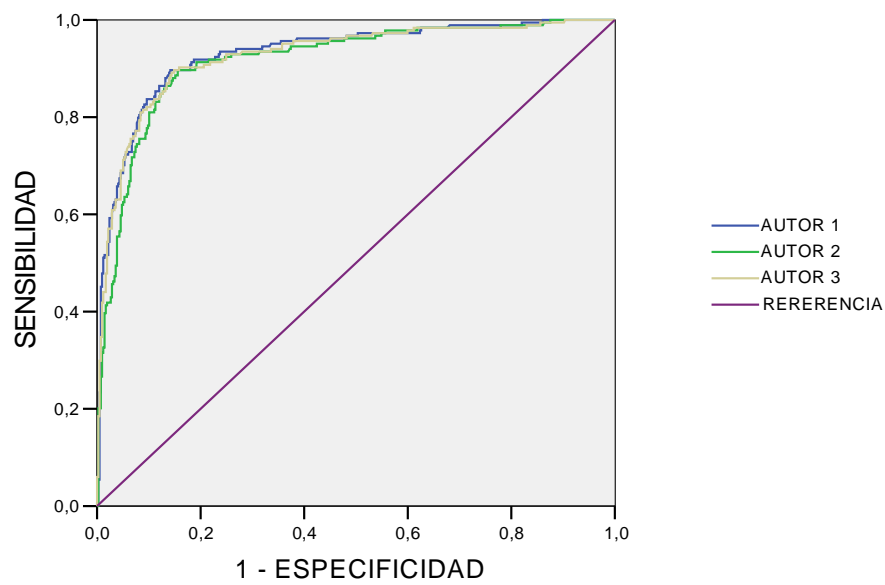
| | ZONDERLAND Y COLS. (IC) | AUTOR 1 (IC) | AUTOR 2 (IC) | AUTOR 3 (IC) |
|--|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ORIENTACION | 1.770 (0.640-4.910) | 3.949 (2.389-6.530) | 5.690 (3.315-9.768) | 6.168 (3.480-10.931) |
| MÁRGENES MICROLOBULADOS | - | 1.906 (1.081-3.359) | 2.979 (1.631-5.439) | 2.275 (1.344-3.885) |
| MÁRGENES ESPICULADOS | 3.050* (1.700-5.460) | 14.677 (8.099-26.600) | 10.135 (4.577-22.444) | 10.447 (5.918-18.442) |
| CALCIFICACIONES | - | 1.583 (0.901-2.779) | 1.856 (1.122-3.070) | 2.261 (1.269-4.030) |
| IC intervalo de confianza (95%) | | | | |
| * márgenes mal definidos (incluye indistintos, angulados, microlobulados y espiculados) | | | | |

TABLA 53. Odds ratios de los de los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía que fueron predictores de malignidad de forma independiente en nuestra serie, comparando nuestros resultados por autores con los de Zonderland y cols.



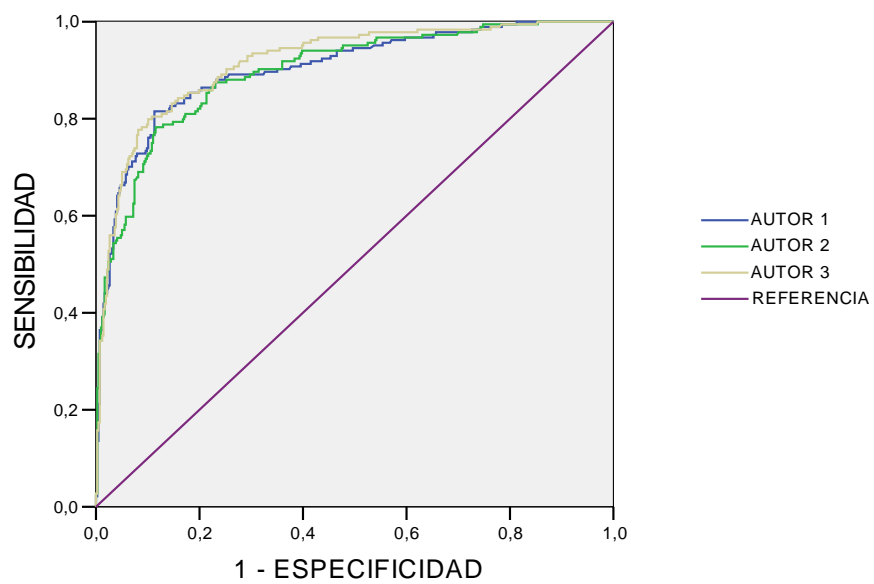
COEFICIENTE DE CORRELACIÓN -0.135

FIGURA 1. Correlación entre la edad de las pacientes y el tamaño de los nódulos.



ÁREA BAJO LA CURVA ROC: 0.903 (AUTOR 1), 0.897 (AUTOR 2) y 0.917 (AUTOR 3)

FIGURA 2. Área bajo la curva ROC para los tres autores del modelo de regresión logística de los criterios de Stavros y cols. que incluye las variables que se relacionaron de forma independiente para al menos dos de los autores.



ÁREA BAJO LA CURVA ROC: 0.931 (AUTOR 1), 0.918 (AUTOR 2) y 0.927 (AUTOR 3)

FIGURA 3. Área bajo la curva ROC para los tres autores del modelo de regresión logística de los descriptores del sistema BI-RADS®-Ecografía que incluye las variables que se relacionaron de forma independiente para al menos dos de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pitot HC. **Stages in neoplastic development.** En: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. Cancer epidemiology and prevention. New York: Oxford University Press 1996. p. 65-75.
2. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vicent- Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, et al. **Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns.** Cancer 1996; 77: 113-20.
3. Reiner A, Reiner G, Spona J, Schemper M, Holzner JH. **Histopathologic characterization of human breast cancer in correlation with estrogen receptor status. A comparison of immunocytochemical and biochemical analysis.** Cancer 1988; 61: 1149-54.
4. Al-Nafussi A. **Spindle cell tumours of the breast: practical approach to diagnosis.** Histopathology 1999; 35: 1-13.
5. Christensen L, Schiodt T, Blichert-Toft M. **Sarcomatoid tumours of the breast in Denmark from 1977 to 1987. A clinicopathological and immunohistochemical study of 100 cases.** Eur J Cancer 1993; 29: 1824-31.

6. Gobbi H, Simpson JF, Borowsky A, Jensen RA, Page DL. **Metaplastic breast tumors with a dominant fibromatosis-like phenotype have a high risk of local recurrence.** Cancer 1999; 85: 2170-82.
7. Sneige N, Yaziji H, Mandavilli SR, Perez ER, Ordonez NG, Gown AM, et al. **Low-grade (fibromatosis-like) spindle cell carcinoma of the breast.** Am J Surg Pathol 2001; 25: 1009-16.
8. Fuchs IB, Lichtenegger W, Buehler H, Henrich W, Stein H, Kleine-Tebbe A, et al. **The prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in breast cancer.** Anticancer Res 2002; 22: 3415-9.
9. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. **Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial.** Lancet 1999; 353: 1993-2000.
10. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. **Breast cancer.** N Engl J Med 1992; 327: 390-8.
11. Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G. **Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-**

- negative invasive breast cancer patients.** Cancer 1990; 65: 2121-8.
12. Kelsey JL, Bernstein L. **Epidemiology and prevention of breast cancer.** Annu Rev Public Health 1996; 17: 47-67.
13. US Preventive Task Force. **Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale.** Ann Intern Med 2002; 137: 834-9.
14. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. **Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk.** Epidemiol Rev 1993; 15:17-35.
15. Liehr JG. **Dual role of oestrogens as hormones and procarcinogens: tumour initiation by metabolic activation of oestrogens.** Eur J Cancer Prev 1997; 6: 3-10.
16. Johnson-Thompson MC, Guthrie J. **Ongoing research to identify environmental risk factors in breast cancer.** Cancer 2000; 88: 1224-9.
17. Pollan M. **Breast cancer and women in occupation. A review of evidence.** Gac Sanit. 2001; 15: 3-22.

18. Brisson J, Merletti F, Sadowsky NL, Twaddle JA, Morrison AS, Cole P. **Mammographic features of the breast and breast cancer risk.** Am J Epidemiol 1982; 115: 428-37.
19. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, et al. **Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study.** J Natl Cancer Inst 1995; 87: 670-5.
20. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA, et al. **Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status.** J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1622-9.
21. Boyd NF, Jensen HM, Cooke G, Han HL, Lockwood GA, Miller AB. **Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. Reference Pathologists of the Canadian National Breast Screening Study.** Eur J Cancer Prev 2000; 9: 15-24.
22. Armstrong K, Eisen A, Weber B. **Assessing the risk of breast cancer.** New Engl J Med 2000; 342: 564-71.
23. Menard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. **Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer.** Oncogene 2003; 22: 6570-8.

24. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. **Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.** N Engl J Med 2005; 353:1659-72.
25. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. **Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.** N Engl J Med 2005; 353:1673-84.
26. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. **2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial.** Lancet 2007; 369: 29-36.
27. Molina R, Jo J, Zanon G, Filella X, Farrus B, Munoz M, et al. **Utility of C-erbB-2 in tissue and in serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients: comparison with carcinoembryonic antigen and CA 15.3.** Br J Cancer 1996; 74: 1126-31.
28. American Cancer Society. **Cancer Facts and Figures 2007.** Atlanta: American Cancer Society; 2006.
29. American Cancer Society. **Cancer Facts and Figures 2005.** Atlanta: American Cancer Society; 2005.

30. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. **EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1999.**
31. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, et al. **Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control.** J Natl Cancer Inst 2003; 95:1276-99.
32. Lopez-Abente G, Pollan M, Aragonés N, Pérez B, Hernández V, López V et al. **La situación del cáncer en España.** Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo (ES), Centro Nacional de Epidemiología; 2005.
33. Instituto Canario de Estadística (ISTAC) y Dirección General de Salud Pública del Servicio Canario de la Salud. **Análisis de la mortalidad en canarias 2004.** Las Palmas de Gran Canaria: Instituto Canario de Estadística; 2004.
34. Instituto Nacional de Estadística. **Defunciones según la causa de muerte 2004. Años potenciales de vida perdidos.** Madrid: Ministerio de Economía y Hacienda; 2005.
35. Registro Poblacional de Cáncer en la Comunidad Autónoma de Canarias (ES). **Incidencia de cáncer en las islas de Gran Canaria y Tenerife 1998.** Tenerife: Registro Poblacional de Cáncer en la

- Comunidad Autónoma de Canarias y Dirección General de Salud Pública del Servicio Canario de la Salud 1998.
36. **II Plan de Salud de Canarias (2004-2008)**. Disponible en : URL: http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/1/plansalud/plansalud2004_2008/ppal.htm
37. **I Plan de Salud de Canarias (1999-2001)**. Disponible en: URL: <http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/1/plansalud/psc04/psc04.htm>
38. Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud. **Programa de Diagnóstico Precoz del Cáncer de Mama de la Comunidad Autónoma de Canarias**. Santa Cruz de Tenerife: Consejería de Sanidad y Consumo, 1999.
39. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. **European code against cancer and scientific justification: third version (2003)**. Ann Oncol 2003; 14: 973-1005.
40. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. **Comparative Risk Assessment Collaborating Group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors**. Lancet 2005; 366: 1784-93.

41. The Danish Council of Ethics. **Screening: a report.** Copenhagen: The Danish Council of Ethics; 2001.
42. Advisory Committee on Cancer Prevention. **Recommendations on cancer screening in the European Union.** Eur J Cancer 2000; 36: 1473-8.
43. Linos A, Riza E, Ballegooijen M. **Introduction. Cervical cancer screening.** Eur J Cancer 2000; 36: 2175-6.
44. Perry M, Broeders C, De Wolf S, Toernberg N, editors. **European guidelines for quality assurance in mammography screening, 3ª edición.** Luxemburgo: Comisión Europea, Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 2001.
45. Shapiro S, Strax P, Venet L. **Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography. Methodology and early observations.** JAMA 1966; 195: 731-8.
46. Bergkvist L, Tabar L, Bergstrom R, Adami HO. **Epidemiologic determinants of the mammographic parenchymal pattern. A population-based study within a mammographic screening program.** Am J Epidemiol 1987; 126: 1075-81.
47. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F et al. **Mammographic screening and mortality from breast**

- cancer: the Malmö mammographic screening trial.** BMJ 1988; 297: 943-8.
48. Day NE, Williams DR, Khaw KT. **Breast cancer screening programmes: the development of a monitoring and evaluation system.** Br J Cancer 1989; 59: 954-8.
49. Chu KC, Connor RJ. **Analysis of the temporal patterns of benefits in the Health Insurance Plan of Greater New York Trial by stage and age.** Am J Epidemiol 1991; 133: 1039-49.
50. Baines CJ. **The Canadian National Breast Screening Study: a perspective on criticisms.** Ann Intern Med 1994; 120: 326-34.
51. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. **The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up.** Br J Cancer 1994; 70: 542-8.
52. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. **The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence and mode of detection for women ages 39-49 years randomization.** Cancer 1997; 80: 2091-9.
53. Olsen O, Gotzsche PC. **Screening for breast cancer with mammography.** The Cochrane Database of Systematic Reviews

- 2001, Issue 4. Art. No.: CD001877. DOI:
10.1002/14651858.CD001877.
54. Gotzsche PC, Olsen O. **Is screening for breast cancer with mammography justifiable?** Lancet 2000; 355: 129-34.
55. Olsen O, Gotzsche PC. **Cochrane review on screening for breast cancer with mammography.** Lancet 2001; 358: 1340-2.
56. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. **Screening for breast cancer.** JAMA 2005; 293: 1245-56.
57. Fletcher SW, Elmore JG. **Clinical practice: mammography screening for breast cancer.** N Engl J Med 2003; 348: 1672-80.
58. Gotzsche PC, Nielsen M. **Screening for breast cancer with mammography.** The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD001877. DOI:
10.1002/14651858.CD001877.pub2.
59. Vainio H, Bianchini F, editors. **Breast cancer screening.** IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 7. Lyon: IARC press; 2002.
60. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosemberg R, Rutter CM, et al. **Individual and combined effects of age, breast**

- density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003; 138: 168-75.
61. Walter LC, Covinsky KE. **Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making.** *JAMA* 2001; 285: 2750-6.
62. Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ, Buist DS, White E. **The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program.** *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 428-32.
63. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. **Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations.** *Radiology* 2002; 225:165-75.
64. U.S. Preventive Services Task Force. **Screening for breast cancer: recommendations and rationale.** *Ann Intern Med* 2002; 137: 344-6.
65. Feigin KN, Keating DM, Telford PM, Cohen MA. **Clinical breast examination in a comprehensive breast cancer screening program: contribution and cost.** *Radiology* 2006; 240:650-5.

66. Anderson ED, Muir BB, Walsh JS, Kirkpatrick AE. **The efficacy of double reading mammograms in breast screening.** Clin Radiol 1994; 49: 248-51.
67. Nass S, Henderson C. **Mammography and beyond: Developing technologies for the early detection of breast cancer.** Washington DC: National Academy Press; 2001.
68. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Waldermann E, Hocke A, et al. **Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results.** Radiology 2000; 215: 267-79.
69. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, et al. **Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer.** J Clin Oncol 2001; 19: 3524-31.
70. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, Robson M, Abramson AF, Heerdt A, et al. **MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population.** AJR Am J Roentgenol 2003; 181: 19-26.

71. Podo F, Sardanelli F, Canese R, D'Agnolo G, Natali PG, Crecco M, et al. **The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk.** J Exp Clin Cancer Res 2002; 21: 115-24.
72. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. **Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition.** N Engl J Med 2004; 351: 427-37.
73. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Beex L, Bult P, Hendriks JH, et al. **Magnetic resonance imaging and mammography in women with an hereditary risk of breast cancer.** J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1095-102.
74. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zuvobits JT, Jong RA, et al. **Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination.** JAMA 2004; 292: 1317-25.
75. Gordon PB. **Ultrasound for breast cancer screening and staging.** Radiol Clin N Am 2002; 40: 431-41.

76. Irwig L, Houssami N, van Vliet C. **New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy.** Br J Cancer 2004; 90: 2118-22.
77. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. **Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions.** Radiology 1995; 196: 123-34.
78. Gordon PB, Goldenberg SL. **Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review.** Cancer 1995; 76: 626-30.
79. O'Driscoll D, Warren R, MacKay J, Britton P, Day NE. **Screening with breast ultrasound in a population at moderate risk due to family history.** J Med Screen 2001; 8: 106-9.
80. Berg WA. **Rationale for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666.** AJR Am J Roentgenol 2003; 180: 1225-8.
81. Berg WA. **Supplemental screening sonography in dense breasts.** Radiol Clin North Am 2004; 42: 845-51.
82. Farria D, Feig SA. **An introduction to economic issues in breast imaging.** Radiol Clin North Am 2000; 38: 825-42.

83. Bailar JC. **Mammography: a contrary view.** Ann Intern Med 1976; 84: 77-84.
84. Wild JJ, Neal D. **Use of high frequency ultrasonic waves for detecting changes of textura in living tissues.** Lancet 1951; 1: 655-7.
85. Wild JJ, Reid J. **Further pilot ecographic studies on the histologic structure of the living intact breast.** Am J Pathol 1952; 28: 839-61.
86. Howry DH, Scott DA, Bliss WR. **The ultrasonic visualization of carcinoma of the breast and other soft tissue structures.** Cancer 1954; 7: 354-8.
87. Jellins J, Kossoff G, Buddee FW, Reeves TS. **Ultrasonic visualization of the breast.** Med J Aust 1971; 1: 305-7.
88. Kobayashi T. Review. **Ultrasonic diagnosis of breast cancer.** Ultrasound Med Biol 1975; 1: 383-91.
89. Baum G. **Ultrasound mammography.** Radiology 1977; 122: 199-205.
90. Kobayashi T. **Gray-scale echography for breast cancer.** Radiology 1977; 122: 207-14.

91. Jellins J, Kossoff G, Reeve TS. **Detection and classification of liquid-filled masses in the breast by gray scale echography.** Radiology 1977; 125: 205-12.
92. Harper P, Kelly-Fry E. **Ultrasound visualization of the breast in symptomatic patients.** Radiology 1980; 137: 465-9.
93. Harper AP, Kelly-Fry E, Noe JS, Bies JR, Jackson VP. **Ultrasound in the evaluation of solid breast masses.** Radiology 1983; 146: 731-6.
94. Egan RL, Egan KL. **Detection of breast carcinoma: comparison of automated water-path whole breast sonography, mammography and physical examination.** AJR Am J Roentgenol 1984; 143: 493-7.
95. Kopans DB. **“Early” breast cancer detection using techniques other than mammography.** AJR Am J Roentgenol 1984; 143: 465-8.
96. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. **Benign breast lesions: ultrasound detection and diagnosis.** Radiology 1984; 151: 467-70.
97. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. **Breast cancer detection with sonography and mammography: comparison using state of the art equipment.** AJR Am J Roentgenol 1983; 140: 843-5.
98. Laing FC, Jeffrey RB, Minagi H. **Ultrasound localization of occult breast lesions.** Radiology 1984; 151: 795-6.

99. Hayashi N, Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, Yamamoto K, Torizuka K, et al. **Real-time sonography of palpable breast masses.** Br J Radiol 1985; 58: 611-15.
100. Hilton SV, Leopold GR, Olson LK, Willson SA. **Real time breast sonography: application in 300 consecutive patients.** AJR Am J Roentgenol 1986; 147: 479-86.
101. Jackson VP, Kelly- Fry E, Rothschild PA, Holden RW, Clark SA. **Automated breast sonography using a 7.5-MHz PVDF transducer: preliminary clinical evaluation. Work in progress.** Radiology 1986; 159: 679-84.
102. Fornage BD, Lorigan JG, Andry E. **Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance.** Radiology 1989; 172: 671-5.
103. Kelly-Fry E, Morris ST, Jackson VP, Holden RW, Sanghvi NT. **Variation of transducer frequency output and receiver band-pass characteristics for improved detection and image characterization of solid breast masses.** Ultrasound Med Biol 1988; 1: 143-61.
104. Nishimura S, Matsusue S, Koizumi S, Kashihara S. **Size of breast cancer on ultrasonography, cut-surface of resected specimen, and palpation.** Ultrasound Med Biol 1988; 1: 139-42.

105. Jackson VP. **The role of US in breast imaging.** Radiology 1990; 177: 305-11.
106. Basset LW, Kimme-Smith C. **Breast sonography.** AJR Am J Roentgenol 1991; 156: 449-55.
107. Jokich PM, Monticciolo DL, Adler YT. **Breast ultrasonography.** Radiol Clin North Am 1992; 30: 993-1009.
108. Kopans DB, Meyer JE, Lindfors KK. **Whole-breast US imaging: four year follow up.** Radiology 1985; 157: 505-7.
109. Van Dam PA, Van Goethem ML, Kersschot E, Vervliet J, Van den Veyver IB, De Schepper A, et al. **Palpable solid breast masses: retrospective single- and multimodality evaluation of 201 lesions.** Radiology 1988; 166: 435-9.
110. Cole-Beuglet C, Soriano RZ, Kurtz AB, Goldberg BB. **Ultrasound analysis of 104 primary breast carcinomas classified according to histopathologic type.** Radiology 1983; 147: 191-6.
111. Mendelson EB, Tobin CE. **Critical pathways in using breast US.** Radiographics 1995; 15: 935-45.
112. Whittingham TA. **Tissue harmonic imaging.** Eur Radiol 1999; 3: 323-6.

113. Choudhry S, Gorman B, Charboneau JW, Tradup DJ, Beck RJ, Kofler JM, et al. **Comparison of tissue harmonic imaging with conventional US in abdominal disease.** Radiographics 2000; 20: 1127-35.
114. Less JR, SkalaK TC, Sevick EM, Jain RK. **Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions.** Cancer Res 1991; 51: 265-73.
115. Delorme S, Knopp MV. **Non-invasive vascular imaging: assessing tumour vascularity.** Eur Radiol 1998; 8: 517-27.
116. Schroeder RJ, Bostanjoglo M, Rademaker J, Maeurer J, Felix R. **Role of power Doppler techniques and ultrasound contrast enhancement in the differential diagnosis of focal breast lesions.** Eur Radiol 2003; 13: 68-79.
117. Schoenberger SG, Sutherland CM, Robinson AE. **Breast neoplasms: duplex sonographic imaging as an adjunct in diagnosis.** Radiology 1988; 168: 665-8.
118. Jackson VP. **Duplex sonography of the breast.** Ultrasound Med Biol 1988; 14: 131-137.

119. Cosgrove DO, Bamber JC, Davey JB, McKinna JA, Sinnett HD. **Color Doppler signals from breast tumors. Work in progress.** Radiology 1990; 176: 175-80.
120. Gisvold JJ, Martin JK Jr. **Prebiopsy localization of non palpable breast lesions.** AJR Am J Roentgenol 1984, 143: 477-81.
121. Rosenberg AL, Schwartz GF, Feig SA, Patchefsky AS. **Clinically occult breast lesions: localization and significance.** Radiology 1987; 162: 167-70.
122. Bassett LW, Liu TH, Giuliano AE, Gold RH. **The prevalence of carcinoma palpable vs impalpable, mammographically detected lesions (comment).** AJR Am J Roentgenol 1992; 158: 688-9.
123. Jackson VP. **Management of solid breast nodules: what is the role of sonography?** Radiology 1995; 196: 14-5.
124. Hall FM. **Sonography of the breast: controversies and opinions.** AJR Am J Roentgenol 1997; 169: 1635-6.
125. Baker JA, Kornguth PJ, Soo MS, Walsh R, Mengoni P. **Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment.** AJR Am J Roentgenol 1999; 172: 1621-5.

126. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE, et al. **Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation.** Radiology 1999; 213: 889-94.
127. American College of Radiology (ACR). **ACR BI-RADS®-Mammography, 4th Edition.** In: ACR Breast Imaging and Reporting Data System Atlas, Reston, VA: American College of Radiology, 2003.
128. American College of Radiology (ACR). **ACR BI-RADS®-Ultrasound, 1st Edition.** In: ACR Breast Imaging and Reporting Data System Atlas, Reston, VA: American College of Radiology, 2003.
129. American College of Radiology (ACR). **ACR BI-RADS® - Magnetic Resonance Imaging, 4th Edition.** In: ACR Breast Imaging and Reporting Data System Atlas, Reston, VA: American College of Radiology, 2003.
130. Sociedad Española de Radiología Médica. **BI-RADS®: Sistema de informes y registro de datos de imagen de mama. Atlas de diagnóstico por la imagen de mama. Mamografía, ecografía y resonancia magnética,** Madrid: Sociedad Española de Radiología Médica, 2006.

131. Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. **BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features.** AJR Am J Roentgenol 2005; 184: 1260-5.
132. Costantini M, Belli P, Lombardi R, Franceschini G, Mule A, Bonomo L. **Characterization of solid breast masses: use of the sonographic breast imaging reporting and data system lexicon.** J Ultrasound Med 2006; 25: 649-59.
133. Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS. **BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value.** Radiology 2006; 239: 385-91.
134. Skaane P, Engedal K, Skjennald A. **Interobserver variation in the interpretation of breast imaging.** Acta Radiol 1997; 38: 497-02.
135. Baker JA, Kornguth PJ, Floyd CE. **Breast Imaging Reporting and Data System standardized mammography lexicon: observer variability in lesion description.** AJR Am J Roentgenol 1996; 166: 773-8.
136. Elmore JG, Wells CK, Lee CH, Howard DH, Feinstein AR. **Variability in radiologists' interpretation of mammograms.** N Engl J Med 1994; 331: 1493-9.

137. Ciccone G, Vineis P, Frigerio A, Segnan N. **Inter-observer and intra-observer variability of mammogram interpretation: a field study.** Eur J Cancer 1992; 28A: 1054-8.
138. Baines CJ, Mc Farlane DV, Miller AB. **Estimates of inter-observer agreement and potential delay in cancer detection in the National Breast Screening Study.** Invest Radiol 1990; 25: 971-6.
139. Fleiss JL, Levin B, Cho Paik M. **Statistical methods for rates and proportions, 3rd edition.** New York: John Wiley & Sons; 2003.
140. Roubidoux MA, Bailey JE, Wray LA, Helvie MA. **Invasive cancers detected after breast cancer screening yielded a negative result: relationship of mammographic density to tumor prognostic factors.** Radiology 2004; 230: 42-8.
141. Berg WA, D'Orsi CJ, Jackson VP, Bassett LW, Beam CA, Lewis RS, et al. **Does training in the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) improve biopsy recommendations or feature analysis agreement with experienced breast imagers at mammography?** Radiology 2002; 224: 871-80.
142. Cha JH, Moon WK, Cho N, Chung SY, Park SH, Park JM, et al. **Differentiation of benign from malignant solid breast masses:**

- conventional US versus spatial compound imaging.** Radiology 2005; 237: 841-6.
143. Zonderland HM, Hermans J, Coerkamp E.G. **Ultrasound variables and their prognostic value in a population of 1103 patients with 272 breast cancers.** Eur Radiol 2000; 10:1562-8.