

	pacientes con métodos mínimamente invasivos (frente a las mastectomías en la mama ipsilateral).
d) Diseño del estudio	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico con relectura ciega de una cohorte enriquecida de estudios de imagen (normales y patológicos).
e) Población y nº de sujetos	Mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, en seguimiento con mamografías anuales (1.847 pacientes). La muestra enriquecida para determinar por separado el valor diagnóstico de la mamografía con contraste respecto a la mamografía digital se ha determinado en 1000 pacientes.
f) Selección de la muestra:	<p>a. Criterios de inclusión.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes mayores de 18 años con antecedentes en cáncer de mama que se realizaron una mamografía de contraste de seguimiento entre el septiembre de 2019 y enero de 2023. <p>b. Criterios de exclusión.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres con antecedentes de reacción previa al contraste yodado. - Mujeres con prótesis en las mamas que se van a examinar (ya que esto crea artefactos). - Mujeres que se han sometido a una mastectomía bilateral. - Mujeres con antecedentes de insuficiencia renal o tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min. - Embarazo o lactancia. - Mujeres en tratamiento activo por cáncer de cualquier tipo con quimioterapia. - Nódulo palpable u otros síntomas mamarios. - Hallazgos sospechosos en estudios previos.
g) Duración del estudio:	<p>Calendario</p> <ul style="list-style-type: none"> -<u>Noviembre 2023</u>: Presentación del estudio al Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) de referencia para su aprobación. -<u>Diciembre 2023</u>: Inicio de la recogida de datos. -<u>Abril 2024</u>: Final de la recogida de datos. -<u>Julio 2024</u>: Análisis de datos y realización del informe de resultados -<u>Septiembre 2024</u>: Cierre del estudio

	Estos tiempos pueden estar sujetos a cambios en función del desarrollo del estudio.
h) Financiación del estudio	El presente estudio cuenta con la financiación de la Fundación Contigo y de la compañía Hologic Iberia, S.L. Los recursos obtenidos por parte de los financiadores serán destinados a los gastos relacionados con el desarrollo del mismo: la logística necesaria para la recogida de datos, los honorarios de los investigadores, la monitorización del estudio, el análisis estadístico de los resultados y posteriores publicaciones.

1. Justificación y antecedentes

Las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama (personal history of breast cancer o PHBC) tienen un mayor riesgo de recurrencia local o de un nuevo cáncer de mama primario (1). La recidiva local puede aumentar el riesgo de metástasis a distancia o de muertes relacionadas con el cáncer de mama (2) y estudios previos han demostrado que la detección precoz de segundos cánceres de mama puede mejorar la supervivencia de estas pacientes (3,4).

Las guías internacionales recomiendan la mamografía anual como única técnica de vigilancia (ASCO, NCCN, ESMO) pero la mamografía es menos sensible en el postoperatorio debido a los cambios post-tratamiento (necrosis grasa, cicatrices quirúrgicas). Además, la sensibilidad de la mamografía para la detección del cáncer de mama es menor en pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama (65,4%) que en pacientes sin antecedentes de cáncer de mama (75,5%) y es menor durante los primeros cinco años después del tratamiento (60,2%) que posteriormente (70,8%) (5). Además, las pacientes con subtipos de cáncer de mama de peor pronóstico, como el cáncer de mama triple negativo o con sobreexpresión de HER-2, tienen una mayor tasa de recurrencia durante los primeros cinco años (6).

Las directrices de ASCO (7) y ACR (8) sugieren que las supervivientes de cáncer de mama pueden beneficiarse de imágenes adicionales con resonancia magnética (RM), particularmente las supervivientes con un riesgo de por vida de más del 20% de un segundo cáncer de mama, con mamas densas o un diagnóstico de cáncer antes de los 50 años. Se ha demostrado que la RM de mama aumenta la sensibilidad (cancer detection rate o CDR) en mujeres tratadas con cirugía conservadora de cáncer de mama (BCS) (9) y algunos investigadores descubrieron que no había diferencia en la tasa de detección de cáncer mediante estudios de RM de mama de cribado realizados en pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama, o lesiones de alto riesgo, en comparación con los realizados por mutación BRCA o antecedentes de irradiación torácica por linfoma de Hodgkin (10). No obstante, la RM de mama es más cara y requiere más

tiempo que la mamografía, además de estar menos disponible (11). Además, las pacientes claustrofóbicas o con materiales metálicos implantados no pueden someterse a la RM (12).

La mamografía con contraste (CEM) es un método potencialmente alternativo a la RM que utiliza contraste yodado y combina la morfología (imágenes de baja energía, equivalentes a la mamografía digital bidimensional (2D) o de campo completo (FFDM), con imágenes de perfusión (imágenes recombinadas de alta energía). La CEM ha demostrado tener una sensibilidad superior a la FFDM en pacientes con antecedentes de cáncer de mama (13-15).

Desde septiembre de 2019 hasta enero de 2023, 805 pacientes consecutivas con antecedentes personales de cáncer de mama han sido seguidas con CEM en el Hospital Universitario de Torrejón, con un 64% de las pacientes que han tenido más de 1 CEM de seguimiento.

Desde febrero de 2020 hasta enero de 2023, 1.042 pacientes consecutivas con antecedentes personales de cáncer de mama han sido seguidas con CEM en el Hospital Universitario de Vinalopó, con un 69% de las pacientes con más de 1 CEM de seguimiento.

2. Objetivos del estudio

Objetivo principal:

- Evaluar el rendimiento diagnóstico (tasa de detección de cáncer (número de cánceres detectados por ambas modalidades / 1000 pacientes) sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativo y positivo) de la CEM en comparación con el de la FFDM. Obtener el número de participantes con cáncer detectado con mamografía con contraste en comparación con la FFDM. Obtener el número de pacientes citadas para pruebas adicionales por cada prueba de imagen que no tienen cáncer (falsos positivos). Los resultados se evaluarán tanto para los cribados de prevalencia como de incidencia.

Objetivos secundarios:

- Evaluar las diferencias entre los cánceres detectados mediante FFDM y los detectados mediante CEM en términos de tamaño y estado de los ganglios linfáticos.
- Explorar el valor predictivo negativo (VPN) de la CEM con el fin de sentar las bases para la desescalada del tratamiento de las recidivas en estas pacientes con métodos mínimamente invasivos (frente a las mastectomías en la mama ipsilateral).

3. Material y Métodos

a) Diseño del proyecto

Estudio observacional retrospectivo multicéntrico con re-lectura ciega de las mamografías en una cohorte enriquecida de estudios de imagen (normales y patológicos).

b) Entorno

Las pacientes pertenecerán a centros del Grupo Ribera Salud: Hospital Universitario de Torrejón (Torrejón de Ardoz, Madrid), Hospital Universitario del Vinalopó (Elche, Alicante).

Desde septiembre de 2019 hasta enero de 2023, 805 pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama han sido seguidas mediante mamografía con contraste en el Hospital Universitario de Torrejón, donde un 64% de las pacientes han sido seguidas con más de 1 mamografía con contraste.

Desde febrero de 2020 hasta enero de 2023, 1.042 pacientes consecutivas con antecedentes personales de cáncer de mama han sido seguidas con CEM en el Hospital Universitario de Vinalopó, con un 69% de las pacientes con más de 1 CEM de seguimiento.

c) Criterios de inclusión y de exclusión de las pacientes a estudio

Los criterios de selección del estudio que se considerarán en el estudio son los siguientes:

Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años con antecedentes en cáncer de mama que se realizaron una mamografía de contraste de seguimiento entre el septiembre de 2019 y enero de 2023.

Criterios de exclusión.

- Mujeres con antecedentes de reacción previa al contraste yodado.
- Mujeres con prótesis en las mamas que se van a examinar (ya que esto crea artefactos).
- Mujeres que se han sometido a una mastectomía bilateral.
- Mujeres con antecedentes de insuficiencia renal o tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min.
- Embarazo o lactancia.
- Mujeres en tratamiento activo por cáncer de cualquier tipo con quimioterapia.
- Nódulo palpable u otros síntomas mamarios.
- Hallazgos sospechosos en estudios previos.

d) Comparativa del rendimiento diagnóstico de la mamografía digital con el de la mamografía con contraste

Debido a que la lectura de las mamografías digitales y las mamografías con contraste es secuencial y en un mismo estudio, para poder determinar el rendimiento diagnóstico de ambas técnicas por separado, se realizará una re-lectura ciega de las mamografías digitales en una

muestra enriquecida y se comparará el resultado con la lectura real de las mamografías con contraste.

e) Gestión de datos

La recogida de datos para la re-lectura ciega de las mamografías digitales se realizará mediante un formulario específico dónde los radiólogos establecerán si identifican o no hallazgos sospechosos de malignidad. La fuente de datos proviene de los estudios anonimizados almacenados en el PACS (Picture Archiving and Communications System).

La lectura de las mamografías se llevará a cabo de forma que cada una de ellas quedará anonimizada y sólo contendrá el código del estudio asignado a la paciente y la fecha de la realización de la prueba. Este código únicamente lo podrá relacionar con el Número de Historia Clínica la Investigadora Principal.

Una vez que los radiólogos completen el cuaderno de recogida de datos, esta información será transferida a una base de datos diseñada para el estudio, que será enviada a Clinscience Spain para su posterior análisis

f) Tamaño muestral previsto

Para conseguir una potencia del 80.00% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula mediante una prueba de McNemar para dos muestras relacionadas, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5.00%, y asumiendo que la tasa de detección de cáncer del grupo de Referencia (FFDM) es del 0.62%, la tasa de detección de cáncer del grupo en el grupo Experimental es del 1.54% y la proporción de pares discordantes es del 0.93%, será necesario incluir 861 pacientes con CEM, en el estudio.

Estos escenarios están basados en las tasas de detección de cáncer encontradas en el artículo de Gluskin et al. en el cual obtuvieron 15 cánceres detectados por CEM y 6 detectados pos FFDM a partir de 971 exámenes.

Adicionalmente, para detectar los cambios encontrados en el artículo de Gluskin et al. con respecto a la sensibilidad y especificidad con un poder del 80% y un nivel de significancia del 5%, serían necesarios 996 pacientes con CEM.

Por ello, con el fin de lograr un tamaño de muestra parsimonioso y conservador, se sugiere un tamaño de muestra de 1000 exámenes para cubrir también las comparaciones de sensibilidad y especificidad.

g) Hipótesis

El cálculo del tamaño muestral está basado en la prueba de McNemar para la comparación de dos proporciones de muestras emparejadas.

Esta técnica es apropiada cuando el objetivo principal del estudio es comparar la proporción de ocurrencia de un cierto evento (en este caso la tasa de detección de cáncer) medido en dos muestras relacionadas y la hipótesis experimental es de no igualdad entre ambos grupos.

La prueba de McNemar a menudo se utiliza en medicina para evaluar los cambios en un mismo individuo antes y después de un tratamiento o un evento. En este estudio, dado que tenemos un grupo de imágenes emparejadas, y se observa si a cada imagen se predice correctamente la presencia o ausencia de cáncer de mama antes de procesar la imagen (FFDM) y después de procesarla con contraste (CEM), se utilizará la prueba de McNemar para probar la efectividad diagnóstica de la mamografía mejorada con contraste (CEM) frente al procedimiento estándar (FFDM).

Para cada imagen/examen, hay cuatro posibles resultados:

1. Cáncer detectado antes y después del contraste, i.e. cáncer detectado con FFDM y con CEM (a).
2. Cáncer detectado antes, pero ausente después del contraste, i.e. cáncer detectado con FFDM pero no con CEM (b).
3. Cáncer ausente antes, pero detectado después del contraste, i.e. cáncer no detectado con FFDM pero sí CEM (c).
4. Cáncer ausente antes y después del contraste, i.e. cáncer no detectado con FFDM y tampoco con CEM (d).

La prueba se aplica a una tabla de contingencia de 2×2 , que tabula los resultados de las dos pruebas en una muestra de N exámenes, de la siguiente manera:

		Después del contraste (CEM)		Total por fila
		Positivo	Negativo	
Antes del contraste (FFDM)	Positivo	a	b	a + b
	Negativo	c	d	c + d
Total por columna		a + c	b + d	N

h) Análisis de datos

Se elaborará un Plan de Análisis Estadístico (PAE) antes del cierre de la base de datos, en el que se describirán con detalle los métodos estadísticos que se emplearán para la evaluación de los

objetivos del estudio, la estrategia a seguir en el caso de valores faltantes y las tablas y figuras que se incluirán en el Informe Estadístico.

Para las variables categóricas, se presentará el número y el porcentaje de sujetos en cada grupo (frecuencias absolutas y relativas) y el número de datos no disponibles (NA). Se utilizarán intervalos de confianza del 95% de Clopper-Pearson exactos para las proporciones obtenidas. Para las variables cuantitativas, se presentarán la media, la desviación típica, la mediana, los rangos de los percentiles 25 y 75, los valores mínimo y máximo y el número de datos no disponibles (NA). Además, se presentarán los máximos y el número de datos no disponibles. Adicionalmente podrán crearse los gráficos pertinentes (gráficos de barras, histogramas o diagramas de caja) para una exploración visual de los datos.

Criterios de evaluación principal

I. Análisis del Rendimiento Diagnóstico:

- Tasa de Detección de Cáncer:
 - Cálculo y comparación mediante la prueba de McNemar de la tasa de detección de cáncer entre las técnicas CEM y FFDM.
- Sensibilidad y Especificidad:
 - Cálculo de la sensibilidad y especificidad de ambas modalidades de mamografía mediante matrices de confusión mostrando los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos negativos (FN) y falsos positivos (FP).
- Valores Predictivos:
 - Cálculo de los valores predictivos negativo y positivo para cada modalidad de mamografía.
- Efectividad de las pruebas de imagen en la detección del cáncer de mama, para minimizar las citaciones innecesarias de pruebas adicionales:
 - Número y porcentaje de pacientes citadas para pruebas adicionales por cada prueba de imagen que no tienen cáncer (falsos positivos) para cada modalidad de mamografía.

Criterios de evaluación secundarios

II. Análisis de Diferencias en Cánceres Detectados:

- Comparación de Tamaño y Estado de Ganglios linfáticos:
 - Uso de pruebas estadísticas como la t de Student o la U de Mann-Whitney para comparar el tamaño de los ganglios linfáticos entre los cánceres detectados por cada modalidad.
 - Uso de pruebas estadísticas como la prueba o el test de Fisher para comparar el estado de los ganglios linfáticos (si el estado es una variable categórica) entre los cánceres detectados por cada modalidad.

III. Comparación del VNP de ambas modalidades de mamografía:

- Uso de pruebas estadísticas como la prueba o el test de Fisher para comparar los porcentajes obtenidos mediante cada técnica.

4. Presupuesto

PRESUPUESTO	
Project Management	5,325 €
CA & EC/IRB Submissions	300 €
Site Management	2,050 €
Site Contracting & Payments	750 €
Medical Writing	8,050 €
Data Management	3,090 €
Statistics	25,770 €
Clinical Trial Execution Services	45,335 €
Pass Through Costs	3,220 €
Investigators Fees	22,000 €
SUB TOTAL	70,555 €
Overheads	17,639 €
TOTAL	88,194 €

5. Bibliografía

1. Spronk, I., Schellevis, F. G., Burgers, J. S., Bock, G. H. de & Korevaar, J. C. Incidence of isolated local breast cancer recurrence and contralateral breast cancer: A systematic review. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 39, 70–79 (2018).
2. Kemperman, H. et al. Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *Eur J Cancer* 31, 690–698 (1995).
3. Houssami N, Ciatto S, Martinelli F, Bonardi R, Duffy SW. Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2009; 20:1505–1510
4. Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC, De Bock GH. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114:403–412
5. Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL, et al. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. *JAMA* 2011; 305:790–799

6. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:1684–1691
7. Runowicz, C. D. et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 34, 611–635 (2015).
8. Monticciolo, D. L. et al. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *Journal of the American College of Radiology : JACR* 15, 408–414 (2018).
9. Haas CB, Nekhlyudov L, Lee JM, Javid SH, Bush M, Johnson D, et al. Surveillance for second breast cancer events in women with a personal history of breast cancer using breast MRI: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Tr.* 2020;181(2):255–68
10. Sippo DA, Burk KS, Mercaldo SF, Rutledge GM, Edmonds C, Guan Z, et al. Performance of Screening Breast MRI across Women with Different Elevated Breast Cancer Risk Indications. *Radiology.* 2019;292(1):51–9.
11. Coffey, K. & Jochelson, M. S. Contrast-Enhanced Mammography in Breast Cancer Screening. *Eur J Radiol* 156, 110513 (2022)
12. Mann, R. M. et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women’s information. *European Radiology* 25, 3669–3678 (2015).
13. Sung JS, Lebron L, Keating D, D’Alessio D, Comstock CE, Lee CH, et al. Performance of Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Mammography for Screening Women at Increased Risk of Breast Cancer. *Radiology.* 2019 Aug 27;182660–8.
14. Gluskin J, Saccarelli CR, Avendaño D, Marino MA, Bitencourt AGV, Pilewskie M, et al. Contrast-Enhanced Mammography for Screening Women after Breast Conserving Surgery. *Cancers.* 2020 Dec;12(12):3495–14.
15. Elder K, Matheson J, Nickson C, Box G, Ellis J, Mou A, et al. Contrast enhanced mammography in breast cancer surveillance. *Breast Cancer Res Tr.* 2023;1–10.